

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Midostaurin (Rydapt[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

*Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer
Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen*

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

Stand: 13.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	83
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	84
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	85
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	88
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	88
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	100
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	101
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	102

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: WHO-Klassifikation der AML 2022 [8]	19
Tabelle 3-2: FAB-Klassifikation der AML	19
Tabelle 3-3: Risikostratifizierung des ELN, 2022 [10]	20
Tabelle 3-4: Spezifisch für AML-Patienten mit <i>FLT3</i> -Mutation zugelassene Wirkstoffe	24
Tabelle 3-5: Inzidenz der Leukämie nach Geschlecht gemäß ZfKD (Bezugsjahre 2015-2019) [41]	28
Tabelle 3-6: Inzidenz der AML nach Geschlecht (Bezugsjahr 2015-2019)	28
Tabelle 3-7: Inzidenz der AML	34
Tabelle 3-8: Anteil an inzidenten Patienten mit einer Hospitalisierung und einer intensiven Chemotherapie	34
Tabelle 3-9: Inzidente AML-Patienten	35
Tabelle 3-10: Herleitung der Größe der Zielpopulation	35
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	37
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	63
Tabelle 3-17: Entgelte für die Stammzellentnahme und dem Bezug von Stammzellen	66
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen	68
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	73
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	74
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	75
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für alle herangezogenen therapeutischen Gesamtstrategien der zweckmäßigen Vergleichstherapie	80

Tabelle 3-24: Empfehlungen zur Dosisunterbrechung, Reduzierung und Abbruch von Midostaurin bei Patienten mit AML	89
Tabelle 3-25: Maßnahmen zur Risikominimierung	98
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	101

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schema der derzeitigen medikamentösen Standardtherapie für Patienten mit neu diagnostizierter AML, die für eine intensive Therapie geeignet sind	24
Abbildung 3-2: Studiendesign zur Berechnung der Inzidenz der AML	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AML	Akute myeloische Leukämie
AML-MRC	AML mit myelodysplastischen Veränderungen
ANC	Absolute neutrophil count [dt. <i>Absolute Neutrophilenzahl</i>]
APL	Akute Promyelozytenleukämie
ASM	Aggressive systemische Mastozytose
ASXL1	Additional Sex Combs-Like 1
AWG	Anwendungsgebiet
AUC	Area under the curve [dt. <i>Fläche unter der Kurve</i>]
BCRP	Breast cancer resistance protein [dt. <i>Brustkrebs-Resistenz-Protein</i>]
bzw.	beziehungsweise
CBF	Core Binding Factor
CEBPA	CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha [dt. <i>Cytosin-Cytosin-Adenosin-Adenosin-Thymin/Enhancer-Bindeprotein Alpha</i>]
CHF	Congestive heart failure [dt. <i>Kongestive Herzinsuffizienz</i>]
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products [dt. <i>Komitee für seltene Leiden</i>]
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events [dt. <i>Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen</i>]
DFL	Durchstechflaschen
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DRG	Diagnosis Related Groups [dt. <i>Diagnosebezogene Fallgruppen</i>]
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European LeukaemiaNet [dt. <i>Europäische Leukämie Netz</i>]
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society of Medical Oncology [dt. <i>Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie</i>]
EURD	EU reference dates [dt. <i>EU Referenztage</i>]

Abkürzung	Bedeutung
FAB	French-American-British [<i>dt. Klassifizierungswerk zur AML einer Französisch-Amerikanisch-Britischen Arbeitsgruppe</i>]
FDB	Forschungsdatenbank
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor [<i>dt. Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor</i>]
FI	Fachinformation
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3 [<i>dt. FMS-artige Tyrosin-Kinase 3</i>]
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBD	Global Burden of Disease
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GO	Gemtuzumab Ozogamicin
HSZT	Hämatopoetische Stammzellentransplantation
ICC	International Consensus Classification [<i>dt. Internationale Konsensus-Klassifikation</i>]
ICD-10	International Classification of Diseases, 10th revision [<i>dt. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme</i>]
ILD	Interstitial lung disease [<i>dt. Interstitielle Lungenerkrankung</i>]
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
inkl.	inklusive
ITD	Interne Tandemduplikation
KI	Konfidenzintervall
KIT	Rezeptor aus der Familie der Tyrosinkinase
KOF	Körperoberfläche
L	Liter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAH	Marketing authorization holder [<i>dt. Zulassungsinhaber</i>]
MCL	Mast cell leukemia [<i>dt. Mastzelleukämie</i>]
mg	Milligramm
mL	Milliliter
ms	Millisekunde
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute [<i>dt. Nationales Krebsinstitut</i>]

Abkürzung	Bedeutung
NGC	National Guideline Clearinghouse
NPM1	Nucleophosmin 1
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PML-RARA	Promyelozytenleukämie RARalpha
PSUR	Periodic Safety Update Reports (<i>Regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized controlled trial [<i>dt. Randomisierte kontrollierte Studie</i>]
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risikomanagementplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SM-AHN	Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
SZT	Stammzelltransplantation
t-AML	therapiebedingte AML
TKD	Tyrosinkinase-Domäne
TP53	Tumorprotein p53
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor [<i>dt. vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor</i>]
VerfO	Verfahrensordnung
WBC	white blood cell counts [<i>dt. Zahl der weißen Blutkörperchen</i>]
WHO	World Health Organization [<i>dt. Weltgesundheitsorganisation</i>]
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
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.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

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. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Midostaurin wird angewendet

- „bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit

Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Rydapt-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission

- als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastrozytose (ASM), systemischer Mastrozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL). [1]“

Das Modul 3A des vorliegenden Dossiers behandelt das Anwendungsgebiet (AWG) der neu diagnostizierten AML mit FMS-artige Tyrosin-Kinase 3 (*FMS-like tyrosine kinase 3*, FLT3)-Mutation. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Midostaurin wird im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ermittelt. Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat Midostaurin im Jahr 2004 für die Indikation AML den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (*Orphan Drug*) durch die Europäische Kommission erhalten [2]. Der Orphan Drug Status wurde im Rahmen der Zulassung (September 2017) und für die Verlängerung der Zulassung (Mai 2022) bestätigt [3–5]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt. Für Orphan Drugs ist im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zunächst keine zVT zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt.

Nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze und Aufforderung durch den G-BA sind mit dem vorliegenden Dossier – gemäß §12 G-BA des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) – Nachweise nach § 5 Abs. 1 bis 6 zu übermitteln, in denen der Zusatznutzen gegenüber der zVT nachzuweisen ist.

Die zVT für das vorliegend betrachtete AWG wurde vom G-BA wie folgt festgelegt [3]:

- Eine Induktionstherapie:
 - Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin oder Idarubicin oder Mitoxantron

oder

 - Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) [nur für Personen mit therapiebedingter AML (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC)]
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)) und einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT), insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten.

- gefolgt von einer Erhaltungstherapie:
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus.

Die Nutzenbewertung von Midostaurin ist im vorliegenden AWG der FLT3-mutierten AML als eine besonders gelagerte Fallkonstellation anzusehen. Es handelt sich bei der AML um eine seltene Erkrankung mit aggressivem, quasi-deterministischem Krankheitsverlauf. Durch die Zulassung von Midostaurin im Jahr 2017 basierend auf der randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studie **RATIFY** hat sich die Therapiesituation von Patienten mit FLT3-mutierter AML dramatisch verbessert [6].

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2018 hat der G-BA auf Basis der Studie **RATIFY** einen beträchtlichen Zusatznutzen von Midostaurin festgestellt [7]. Aufgrund der Behandlungsmöglichkeit mit Midostaurin wird das Risiko von Patienten mit einer FLT3-Mutation nicht mehr als hoch, sondern nur noch als intermediär eingeschätzt [8]. Die Therapie besteht dabei seit der Markteinführung von Midostaurin und der Aufnahme von Midostaurin in die maßgeblichen Leitlinien aus einer therapeutischen Gesamtstrategie aus Induktion, Konsolidierung und Erhaltung, wie sie in der **RATIFY**-Studie definiert wurde. Midostaurin hat sich im deutschen Versorgungsalltag als Therapiestandard etabliert und wird von nationalen sowie internationalen Leitlinien geschlechts- und altersunabhängig bei allen Patienten mit einer FLT3-Mutation und einer Eignung für eine intensive Chemotherapie empfohlen [8–10]. Der G-BA schätzt Midostaurin in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin in der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie als Monotherapie in der Erhaltungstherapie basierend auf der vorliegenden Evidenz als relevante Behandlungsoption ein [11]. In dieser besonderen Fallkonstellation ist es heute nicht mehr möglich, für Midostaurin neue direkt vergleichende Evidenz gegenüber der definierten Vergleichstherapie zu generieren, die durch die Verfügbarkeit von Midostaurin bereits seit mehr als fünf Jahren in der Erstlinientherapie von Patienten mit FLT3-mutierter AML so nicht mehr empfohlen und angewendet wird. Sonstige alternative zugelassene Arzneimittel für die Induktions- und Konsolidierungstherapie fehlen. Dementsprechend wäre die Durchführung einer weiteren kontrollierten Studie nicht genehmigungsfähig und ist in Ländern mit kommerzieller Verfügbarkeit von Midostaurin nicht zu rekrutieren.

Nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze und Aufforderung durch den G-BA [12] sind mit dem vorliegenden Dossier – gemäß §12 G-BA des 5. Kapitels der VerfO – Nachweise nach § 5 Abs. 1 bis 6 zu übermitteln, in denen der Zusatznutzen gegenüber der zVT nachzuweisen ist. Durch die Herabsetzung der Umsatzschwelle und nicht durch eine Zunahme der Patientenzahl hat Midostaurin formal den Status eines Orphan-Drugs im Rahmen der Nutzenbewertung verloren. Der Orphan Drug Status wurde jedoch vom Komitee für seltene Leiden (*Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) im Rahmen der Zulassung (September 2017) und für die Verlängerung der Zulassung (Mai 2022) bestätigt [3–5].

Die Nutzenbewertung von Midostaurin ist im vorliegenden AWG der FLT3-mutierten AML als eine besonders gelagerte Fallkonstellation anzusehen und daher ist aus Sicht von Novartis

Pharma GmbH¹ die Fragestellung individuell und anhand der bestverfügbaren Evidenz, der Studie **RATIFY**, zu bewerten. Die bestverfügbare Evidenz stellt die von Novartis bereitgestellte und im Rahmen der systematischen Informationsbeschaffung als relevante randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized controlled trial*, RCT) mit patientenrelevanten Endpunkten identifizierte Zulassungsstudie **RATIFY** dar.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Das Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 21. Dezember 2022 unter der Vorgangsnummer 2022-B-267 statt [11]. Bei dem Termin hat der G-BA die in Abschnitt 3.1.1 genannte zVT festgelegt.

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Siehe Abschnitt 3.1.1.

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 Angaben in Abschnitt 3.1 basieren auf der Niederschrift zur G-BA Beratung, die vom G-BA bereitgestellt wurde, aus der Verfahrensordnung des G-BA, der Ausweisung von

¹ Im Folgenden wird die Novartis Pharma GmbH als Novartis bezeichnet.

Midostaurin als Orphan Drug von der Europäischen Kommission sowie gezielt recherchierten Quellen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln. Stand: Juni 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021748>, aufgerufen am 20.08.2023.
2. Commission of the European Communities. Commission decision of 29-VII-2004 relating to the designation under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of "Midostaurin" as an orphan medicinal product; 2004.
3. European Commission. Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Rydapt - Midostaurin", an orphan medicinal product for human use; 2017.
4. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 18.9.2017 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Rydapt - Midostaurin", an orphan medicinal product for human use; 2017.
5. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 30.5.2022 on the renewal of the marketing authorisation for the orphan medicinal product for human use "Rydapt - Midostaurin", granted by Decision C(2017)6429(final); 2022.
6. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377(5):454–64. doi: 10.1056/NEJMoa1614359.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) vom 5. April 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3277/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_AML_D-319_BAnz.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
8. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140(12):1345–77. doi: 10.1182/blood.2022016867.

9. Röllig C, Ayuk FA, Braess J, Heuser M, Manz MG, Passweg J et al. Onkopedia Leitlinien - Akute Myeloische Leukämie (AML); 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 29.09.2023.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Acute Myeloid Leukemia. Version 4.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf, aufgerufen am 01.10.2023.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-267 / 2022-B-268 (21. Dezember 2022); 2023.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die vorläufige Aussetzung von Verfahren der Nutzenbewertung von Arzneimittel nach § 35a Absatz 1 Satz 13 SGB V „Orphan Drugs über 30 Millionen Euro“ vom 2. Februar 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5867/2023-02-02_AM-RL-XII_Aussetzung-Orphan-Drug-Ueberschreitung_BAnz.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Pathogenese der AML

Die AML macht etwa ein Viertel aller Leukämien aus [1]. Sie bildet eine heterogene Gruppe neoplastischer Erkrankungen des blutbildenden Systems, die durch die übermäßige Bildung hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen gekennzeichnet sind. Die Art der betroffenen Zelllinien und das Ausmaß myeloetischer Differenzierung variieren dabei [2, 3]. Die Ursache der AML ist unbekannt. Typische Risikofaktoren umfassen die Exposition gegenüber Umweltgiften, Zigarettenrauchen, Strahlung, sowie bereits bestehende hämatologische und genetische Veränderungen [3], wobei ein vorangeschrittenes Lebensalter den größten Risikofaktor darstellt [3].

Physiologisch bilden sich im Knochenmark undifferenzierte Blutstammzellen, die sich zunächst zu Vorläuferzellen der verschiedenen Blutzelltypen entwickeln und dann ausreifen. Aus den myeloischen Stammzellen entstehen entweder rote Blutzellen (Erythrozyten), weiße Blutzellen (Leukozyten, insbesondere Monozyten und Granulozyten) oder Blutplättchen (Thrombozyten). Die AML ist eine Folge genetischer Veränderungen, die zu einer übermäßigen Proliferation klonaler myeloischer Blutvorläuferzellen führt. Der Prozess der Ausdifferenzierung zu den verschiedenen Blutzellen ist dadurch gestört, sodass die betroffenen Zellen immunphänotypisch meist Charakteristika des hochproliferativen Progenitorpools (CD34+/CD38+) oder seltener des Stammzellpools (CD34+/CD38-) tragen [3]. Die Mechanismen dieser Veränderungen sind noch nicht bis ins Detail erforscht. Häufig liegt jedoch eine krankhafte Aktivierung von Genen durch chromosomale Translokationen oder andere genetische Aberrationen vor, z. B. Veränderungen des *FLT3*- [4], *NPM1*- und *CEBPA*-Gens [5]. Die Bedeutung von *FLT3* liegt unter anderem in der Proliferation und Differenzierung von hämatopoetischen Stammzellen begründet. *FLT3* wird bei AML-Patienten häufig überexprimiert, bei rund 30 % lässt sich eine Mutation im *FLT3*-Gen feststellen [4]. Zumeist handelt es sich bei den *FLT3*-Mutationen um interne Tandemduplikationen (*FLT3*-ITD), bei denen eine Basensequenz von zehn bis mehreren hundert Basen in einer Membran-Domäne mehrfach wiederholt auftritt. Daneben existieren auch Punktmutationen im Aktivierungsloop der Tyrosinkinase-Domäne (*FLT3*-TKD) [6, 7]. *FLT3*-Mutationen führen zu einer Liganden-unabhängigen, dauerhaften Aktivierung des *FLT3*-Rezeptors und damit zu einer nachgeschalteten übermäßigen Aktivierung proliferativer und anti-apoptotischer Signalwege.

Außerdem werden dadurch Mediatoren der Differenzierung herunterreguliert, sodass die entstehenden malignen myeloischen Blasten nicht mehr zu funktionalen Blutzellen ausdifferenzieren [5, 7].

Diagnose

Die Routinediagnostik im AML-Verdachtsfall umfasst neben den körperlichen Untersuchungen, dem Blutbild und dem Differentialblutbild auch eine Kombination aus morphologischen Untersuchungen, einer Immunphänotypisierung, sowie zyto- und molekulargenetischen Analysen.

Mittels einer May-Grünwald-Giemsa- oder einer Wright-Giemsa-Färbung können Blut- und Knochenmarkausstriche morphologisch untersucht und der Blastenanteil durch Zellauszählung bestimmt werden. Krankheitsdefinierend gilt entsprechend der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) ein Blastenanteil von $\geq 20\%$ im peripheren Blut oder im Knochenmark oder in anderen Geweben (Myelosarkom) oder aber der Nachweis von spezifischen genetischen Veränderungen. Zu diesen zählen entsprechend der aktuellen Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO)-Klassifikation die Bildung bestimmter Fusionsgene (*PML::RARA*, *RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11*, *DEK::NUP214*, *RBM15::MRTFA*), Genumlagerungen (*KMT2A*, *MECOM*, *NUP98*) sowie *NPM1*-Mutationen. *CEBPA*-Mutationen, *BCR::ABL*-Fusionen und andere genetische Veränderungen erfordern zur AML-Diagnose dagegen einen Blastenanteil von $\geq 20\%$ [8].

Bei der Immunphänotypisierung werden die beteiligten Zelltypen auf Grundlage der exprimierten Oberflächenproteine mittels Durchflusszytometrie bestimmt. Für eine AML-Diagnose ist dabei das Auftreten von Myeloblasten, Monoblasten oder Megakaryoblasten [9], bzw. der Nachweis spezifischer Vorläufermarker sowie myeloider, monozytärer, megakaryozytärer und erythroider Marker [10] ausschlaggebend. Die Bestimmung des krankheitsrelevanten Zelltyps ist für die Wahl geeigneter Therapieoptionen notwendig. Auf diese Weise lässt sich auch bestimmen, ob die Erkrankung aus einem einzelnen oder mehreren malignen Klonen entstanden ist. Dies wiederum lässt Rückschlüsse auf den zu erwartenden Krankheitsverlauf zu.

Die Zytogenetik dient der Karyotypisierung mittels klassischer Chromosomenanalyse, wobei in der aktuellen DGHO-Leitlinie insbesondere ein Screening auf folgende genetische Veränderungen empfohlen wird [3]:

- Chromosom 5: del(5q), t(5q), add(5q)
- Chromosom 7: del(7q), Monosomie 7
- Chromosom 8: Trisomie 8
- Chromosom 11: del(11q)

- Chromosom 12: del(12p), t(12p), add(12p)
- Chromosom 13: del(13q), Monosomie 13
- Chromosom 17: del(17p), add(17p), Monosomie 17, Isochromosom 17q
- Chromosom 20: del(20q)
- X-Chromosom: isodizentrisches X Chromosom (q13)

Durch molekulargenetische Analysen lassen sich Genmutationen identifizieren, die insbesondere für die weitere Risikostratifizierung bedeutend sind (siehe Abschnitt Klassifikation und Risikostratifizierung) [2]. Die aktuelle DGHO-Leitlinie [3] empfiehlt neben den zytogenetischen Untersuchungen das Screening nach spezifischen Gen-Mutationen und Gen-Rearrangements:

- Genmutationen: *ASXL1*, *BCOR*, *CEBPA*, *EZH2*, *FLT3 ITD* (Mutant-Wildtyp-Quotient), *FLT3 TKD* (Kodon D835 und I836), *IDH1*, *IDH2*, *NPM1*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *TP53*, *U2AF1*, *ZRSR2*
- Gen-Rearrangements: *PML::RARA*, *CBFB::MYH11*, *RUNX1::RUNX1T1*, *BCR::ABL1*, *DEK::NUP214*, *RBM15::MRTFA* (Translokationen); *KMT2A::(MLL-)*, *MECOM*, *NUP98* (Umlagerungen)

Klassifikation und Risikostratifizierung

Die Krankheit lässt sich in *de novo* und *sekundäre* AML unterscheiden. Als *de novo* gilt eine AML, wenn sie unabhängig von einer vorausgegangenen Knochenmarks- oder Krebserkrankung auftritt, also die Auslöser unbekannt sind. Die sekundäre AML entsteht nach zytotoxischer Exposition (Chemo-, Strahlentherapie), aufgrund einer genetischen Prädisposition oder aus myelodysplastischen und myeloproliferativen Neoplasien [8, 11]. Weiterhin wird die AML auf zellulärer Basis klassifiziert, wodurch eine genauere Prognose hinsichtlich des Therapieansprechens möglich ist [9].

Aktuell sind vier Klassifizierungssysteme gebräuchlich, nämlich das 2022 aktualisierte System der WHO [8], die 2022 neu erstellte Internationale Konsensus-Klassifikation (*International Consensus Classification*, ICC) [12], das French-American-British (FAB)-System von 1976 [13] sowie das ebenfalls 2022 aktualisierte System zur Risikostratifizierung des Europäischen Leukämie Netzes (*European LeukaemiaNet*, ELN) [10]. Die WHO berücksichtigt morphologische, zyto- und molekulargenetische Merkmale und differenziert in der aktuellen Klassifikation zwischen AML mit definierenden genetischen Veränderungen und der durch den zellulären Differenzierungsstand definierten AML und nennt außerdem das myeloische Sarkom als AML-Gewebsmanifestation (siehe Tabelle 3-1) [8].

Tabelle 3-1: WHO-Klassifikation der AML 2022 [8]

WHO-Klassifikation
AML mit definierenden genetischen Veränderungen <ul style="list-style-type: none"> • akute promyelozytäre Leukämie (APL) mit <i>PML::RARA</i> Fusion • AML mit <i>RUNX1::RUNX1T1</i> Fusion • AML mit <i>CBFB::MYH11</i> Fusion • AML mit <i>DEK::NUP214</i> Fusion • AML mit <i>RBM15::MRTFA</i> Fusion • AML mit <i>BCR::ABL1</i> Fusion • AML mit <i>KMT2A</i> Rearrangement • AML mit <i>MECOM</i> Rearrangement • AML mit <i>NUP98</i> Rearrangement • AML mit <i>NPM1</i> Mutation • AML mit <i>CEBPA</i> Mutation • AML/Myelodysplasie-assoziiert • AML mit anderen definierenden genetischen Aberrationen
AML, definiert durch den Differenzierungsgrad <ul style="list-style-type: none"> • AML mit minimaler Differenzierung • AML ohne Ausreifung • AML mit Ausreifung • Akute Basophilenleukämie • Akute myelomonozytäre Leukämie • Akute monozytäre Leukämie • Akute Erythroleukämie • Akute megakaryoblastäre Leukämie
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die FAB-Klassifizierung wurde 1976 entwickelt und unterteilt die AML in die acht Untertypen M0 bis M7, die auf Zelltyp und Reifegrad basieren. Die FAB-Klassifizierung basiert hauptsächlich auf der mikroskopischen Betrachtung angefärbter Leukämiezellen. Parameter der Klassifizierung sind die Anzahl gesunder Blutzellen, Größe und Anzahl der Leukämiezellen, chromosomale Veränderungen, sowie jeglichen anderen genetischen Abweichungen [13, 14]. Heute wird die FAB-Klassifizierung hauptsächlich verwendet, um die Erkrankung zu untergliedern. In klinischer Hinsicht hat sie nur noch wenig Bedeutung (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: FAB-Klassifikation der AML

FAB-Subtyp	Beschreibung
M0	AML mit minimaler Differenzierung
M1	AML ohne Ausreifung

FAB-Subtyp	Beschreibung
M2	AML mit Ausreifung
M3	Akute Promyelozyten-Leukämie (APL)
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie
M5a	Akute Monozyten-Leukämie ohne Ausreifung
M5b	Akute Monozyten-Leukämie mit Ausreifung
M6	Akute Erythroleukämie
M7	Akute Megakaryoblasten-Leukämie
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Molekulargenetische Anomalien spielen eine wichtige Rolle in der modernen Risikostratifizierung. Neben chromosomalen Anomalien hat auch die Art der molekulargenetischen Mutationen eine hohe prognostische Bedeutung. Das ELN unterscheidet in seinen jüngsten Empfehlungen entsprechend der mit der genetischen Anomalie assoziierten Prognose drei Risikokategorien (siehe Tabelle 3-3) [10].

Tabelle 3-3: Risikostratifizierung des ELN, 2022 [10]

Risikokategorie	Genetische Anomalie
Günstig	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1</i> :: <i>RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB</i> :: <i>MYH1</i> <i>NPM1</i> -Mutation ohne <i>FLT3</i> -ITD <i>CEBPA</i> -Mutation (<i>in frame</i>) der Leucin-Zipper-Domäne
Intermediär	<i>NPM1</i> -Mutation mit <i>FLT3</i> -ITD Wildtyp- <i>NPM1</i> mit <i>FLT3</i> -ITD t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3</i> :: <i>KMT2A</i> Zytogenetische und/oder molekulare Anomalien, die weder als günstig noch als ungünstig eingestuft werden
Ungünstig	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK</i> :: <i>NUP214</i> t(v;11q23.3); rearrangiertes <i>KMT2A</i> t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR</i> :: <i>ABL1</i> t(8;16)(p11;p13); <i>KAT6A</i> :: <i>CREBBP</i> inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2</i> , <i>MECOM</i> (<i>EVII</i>) t(3q26.2;v); rearrangiertes <i>MECOM</i> (<i>EVII</i>) -5 oder del(5q); -7; -17/abn(17p) Komplexer (≥ 3 Aberrationen) oder monosomaler Karyotyp Mutationen in <i>ASXL1</i> , <i>BCOR</i> , <i>EZH2</i> , <i>RUNX1</i> , <i>SF3B1</i> , <i>SRSF2</i> , <i>STAG2</i> , <i>U2AF1</i> , <i>ZRSR</i> Mutation in <i>TP53</i>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die Risikostratifizierung des ELN bildet die Tatsache ab, dass der Karyotyp und genetische Mutationen die bestimmenden Faktoren sein können. Im Gegensatz zur vorherigen Fassung

berücksichtigt die aktuelle Risikostratifizierung der ELN nicht mehr das Allel-Verhältnis von *FLT3*-ITD. Eine *FLT3*-ITD Mutation wird unabhängig vom Allel-Verhältnis sowie dem *NPM1*-Mutationsstatus nicht mehr als ungünstiges, sondern als intermediäres Risiko kategorisiert. Neben methodischen Aspekten der Bestimmung des Allel-Verhältnisses spielte hierbei vor allem der günstige Effekt der Midostaurin-Therapie bei Patienten mit *FLT3*-ITD eine zentrale Rolle [15].

Klinische Symptomatik und Verlauf

Die meisten klinischen Manifestationen der AML beruhen auf der Ansammlung maligner, schwach-differenzierter myeloischer Zellen im Knochenmark, im peripheren Blut und seltener in weiteren Organen [2]. Die ersten Symptome sind zumeist unspezifisch und treten auch bei anderen Erkrankungen auf. Sie sind größtenteils Ausdruck der Anämie (z. B. Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Schwäche, Gewichtsverlust), der Neutropenie (z. B. erhöhte Infektanfälligkeit) oder der Thrombozytopenie (z. B. Kapillarblutungen, Nasenbluten, längere Blutungsdauer). Bei etwa 60% der Patienten ist eine Leukozytose festzustellen. Verläufe mit normaler oder erniedrigter Leukozytenzahl sind seltener und vor allem bei der sekundären oder therapieassoziierten AML und bei älteren Patienten zu beobachten [16]. Weitere Manifestationen der AML sind beispielsweise Appetitlosigkeit und Bauchschmerzen durch Vergrößerung von Milz und Leber, Hautveränderungen durch Einlagerung von Blasten, sowie neurologische Veränderungen durch Befall des Gehirns oder der Hirnhaut [3, 17]. Da bei Neudiagnose zunächst umfangreiche genetische Analysen zur Wahl der geeigneten Subgruppen-spezifischen Therapie erforderlich sind, wird eine sofortige intensive Therapie nur im Notfall begonnen. Dies ist der Fall bei Anzeichen eines Leukostasesyndroms mit oder ohne Hyperleukozytose, eines Tumorlysesyndroms oder einer akuten Gerinnungsstörung [3].

Bei Diagnosestellung können Patienten bereits schwer erkrankt sein. In diesen Fällen äußert sich die AML bereits durch ausgeprägte Schwäche, starken Gewichtsverlust und/oder durch lebensbedrohliche Blutungen und Infektionen. In anderen Fällen treten keine Symptome oder Anzeichen zutage und die Leukämie wird zufällig im Rahmen einer Blutuntersuchung entdeckt [3, 17]. Das Fehlen eines spezifischen klinischen Krankheitsbilds erschwert die Diagnose auch bei bereits bestehenden Symptomen. Häufig berichten Patienten zunächst von grippeartigen Symptomen, blauen Flecken oder Kurzatmigkeit und Husten [18]. Diese Symptome werden oftmals von den Patienten selbst nicht allzu ernst genommen, sodass allgemeinmedizinisch zunächst keine Diagnose gestellt wird. Erst später erfolgt nach Überweisung eine Diagnose durch einen Spezialisten.

Bei Vorliegen einer AML verschlechtert sich der Gesundheitszustand rapide. Die Prognose hängt von verschiedenen patientenindividuellen Faktoren wie Alter, Komorbiditäten und Mutationsstatus ab (siehe auch Abschnitt zu Klassifizierung und Risikostratifizierung). Unbehandelt führt die AML im Median innerhalb von fünf Monaten nach den ersten Symptomen zum Tod [19]. Das Fünfjahresüberleben bei jüngeren Patienten im Alter von unter 45 Jahren liegt bei nur 38%. Von 60 bis 69-jährigen Patienten überleben nur 8% länger als fünf Jahre [20]. Todesursachen sind zumeist Infektionen und Blutungen infolge der hämatopoetischen Insuffizienz [21]. Aufgrund der schnellen Progredienz der Erkrankung sollte

eine Therapie nach Diagnosestellung zügig eingeleitet werden. Einer Studie zufolge verschlechtert bei jüngeren Patienten bereits eine Verzögerung um mehr als fünf Tage das Therapieergebnis [22].

Charakterisierung der Zielpopulation

Midostaurin wird laut Zulassung bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML eingesetzt, die eine *FLT3*-Mutation tragen. Die aktuelle DGHO-Leitlinie empfiehlt die Anwendung in folgenden Therapiesituationen: in der Induktionstherapie in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin, in der Konsolidierungstherapie mit Cytarabin, sowie in der Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission in Monotherapie [3]. Für eine Behandlung mit Midostaurin kommen in jedem Fall nur Patienten in Frage, bei welchen eine entsprechende intensive Chemotherapie (siehe Abschnitt 3.2.2) indiziert ist [23]. Die aktuellen ELN-Empfehlungen betonen, dass es einerseits keine allgemein akzeptierten und validierten Kriterien gibt, die über die generelle Eignung eines Patienten für die intensive Chemotherapie entscheiden, dass jedoch andererseits die in klinischen Studien angewandten Ausschlusskriterien in der klinischen Praxis als Anhaltspunkt dienen können [10]. Mittlerweile ist davon auszugehen, dass alle geeigneten Patienten, welche eine Chemotherapie bekommen können und wollen, auch mit einer Chemotherapie therapiert werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Derzeitige Therapieoptionen

Eine Reihe von Leitlinien gibt Behandlungsempfehlungen für die Therapie der AML. Zu nennen sind vor allem die Leitlinien der DGHO und des ELN [3, 9]. Die Leitlinie der DGHO hat erst vor Kurzem eine Aktualisierung erfahren [3]. Sie spiegelt daher neben der ELN-Leitlinie [10] von 2022 sehr gut den derzeitigen Wissensstand wider, weshalb im Folgenden besonders auf diese Empfehlungen Bezug genommen wird. Weitere gültige Leitlinien sind die des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (*European Society of Medical Oncology*, ESMO) und des National Guideline Clearinghouse (NGC) [24–26].

Grundsätzlich und sofern dem nichts entgegen steht, sollte die Behandlung der AML immer einem kurativen Anspruch folgen [25]. Dies gilt insbesondere für jüngere und ältere, aber fitte Patienten [3]. Zumeist wird empfohlen, die Patienten in klinischen Studien zu behandeln. Hämatologisch-onkologischen Zentren, die keiner AML-Studiengruppe angeschlossen sind, wird eine Anlehnung an ein geltendes Studienprotokoll empfohlen.

Allgemein besteht die AML-Behandlung seit der Zulassung von Midostaurin und der Aufnahme von Midostaurin in die maßgeblichen Leitlinien aus einer initialen Induktionstherapie, die eine Komplettremission zum Ziel hat, sowie einer darauffolgenden Konsolidierungs- und/oder Erhaltungstherapie (siehe Abbildung 3-1). Die Standard-Induktionstherapie für Patienten ohne *FLT3*-Mutation besteht aus einer Kombination aus einem Anthrazyklin (Daunorubicin, Idarubicin oder Mitoxantron für drei Tage) und hochdosiertem Cytarabin für sieben Tage in ein bis zwei Zyklen („3+7-Schema“). Für Patienten mit *FLT3*-Mutation (ITD, TKD) sieht die Induktionstherapie eine Kombination aus Daunorubicin oder Idarubicin (3 Tage) und Cytarabin (7 Tage) und zusätzlich Midostaurin von Tag 8 bis 21 vor [3, 10]. Für andere Subgruppen wird die Hinzunahme von Gemtuzumab Ozogamicin (GO) zum ersten Zyklus (CD33-positive AML mit günstigem oder intermediärem Risiko) bzw. der Ersatz der Standardinduktion (Anthrazyklin mit Cytarabin) durch CPX-351, einer liposomalen Formulierung von Cytarabin und Daunorubicin, empfohlen (Patienten ab 60 Jahren mit AML-MR oder t-AML) [3, 10].

Auf die Induktionstherapie folgt bei Komplettremission eine Konsolidierungstherapie zur Verminderung des Risikos eines frühen Rezidivs [3]. Die Konsolidierungstherapie orientiert sich an der AML-Subgruppe bzw. dem entsprechenden Risikoprofil. So kann die Konsolidierungstherapie aus hoch- oder intermediär dosiertem Cytarabin in möglicher

Kombination mit GO, aus intermediär dosiertem Cytarabin gefolgt von Midostaurin oder aus CPX-351 bestehen [3, 10]. Eine allogene SZT wird Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko empfohlen [3]. Besteht bei Patienten in Komplettremission diese Option jedoch nicht oder muss die Zeit bis zur SZT überbrückt werden, empfehlen internationale und nationale Leitlinien im Anschluss an die Konsolidierungsphase eine Erhaltungstherapie mit Midostaurin bzw. oralem Azacitidin als Monotherapie (bei *FLT3*-Mutation) [3, 10, 27]. Für die CD33-positive CBF-AML wird keine Erhaltungstherapie empfohlen. Unter der Erhaltungstherapie wird im Allgemeinen eine zeitlich begrenzte Fortführung der Therapie bei Patienten mit Remission nach intensiver Chemotherapie verstanden. Sie zielt darauf ab, das Rezidivrisiko durch eine Therapie mit geringer Toxizität zusätzlich zu reduzieren.

Durch die Einführung von Midostaurin hat sich die Therapiesituation im vorliegenden AWG, also der Erstlinientherapie von Patienten mit *FLT3*-mutierter AML, bei denen eine intensive Induktions-Chemotherapie indiziert ist, dramatisch verändert. Aufgrund der Schwere dieser deterministisch verlaufenden Erkrankung, der nachgewiesenen klinischen Wirksamkeit von Midostaurin [28] und dem Fehlen zugelassener und empfohlener medikamentöser Alternativtherapien im AWG [3], hat sich Midostaurin im deutschen Versorgungsalltag als Therapiestandard fest etabliert und wird in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie (Anthrazyklin und Cytarabin) zur Induktion und mit Cytarabin zur Konsolidierung von nationalen sowie internationalen Leitlinien empfohlen [3, 10, 26, 27].

	Induktionstherapie	Konsolidierungstherapie	Erhaltungstherapie
ohne <i>FLT3</i> -Mutation	3+7 Schema [Daunorubicin, Idarubicin oder Mitoxantron] + Cytarabin	intermediär-dosiertes Cytarabin	Azacitidin s.c.
mit <i>FLT3</i> -Mutation	3+7 Schema [Daunorubicin oder Mitoxantron] + Cytarabin + Midostaurin	intermediär-dosiertes Cytarabin + Midostaurin	Midostaurin / Azacitidin oral
CD33 ⁺ ALM; Risiko günstig-intermediär	3+7 Schema Daunorubicin + Cytarabin + Gemtuzumab ozogamicin	intermediär-dosiertes Cytarabin +/- Gemtuzumab ozogamicin	Keine (ohne alloSZT-Option: Azacitidin oral)
Myelodysplasie oder Therapie-assoziiert	CPX-351 (Daunorubicin + Cytarabin)	CPX-351 (Daunorubicin + Cytarabin)	Keine (ohne alloSZT-Option: Azacitidin oral)

Abbildung 3-1: Schema der derzeitigen medikamentösen Standardtherapie für Patienten mit neu diagnostizierter AML, die für eine intensive Therapie geeignet sind

Tabelle 3-4: Spezifisch für AML-Patienten mit *FLT3*-Mutation zugelassene Wirkstoffe

Wirkstoff (Marke)	Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
Gilteritinib (Xospata®) [29]	Monotherapie bei rezidivierter oder refraktärer AML mit <i>FLT3</i> -Mutation	Tyrosinkinase-Inhibitor
Midostaurin (Rydapt®) [23]	AML mit <i>FLT3</i> -Mutation zur Induktion (Kombination), Konsolidierung (Kombination) und Erhaltung (Monotherapie)	Tyrosinkinase-Inhibitor

Wirkstoff (Marke)	Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Spezifisch für AML-Patienten mit *FLT3*-Mutation existiert außer Midostaurin lediglich der Tyrosinkinasehemmer Gilteritinib, der allerdings ausschließlich zur Behandlung einer rezidierten oder refraktären AML mit *FLT3*-Mutation zugelassen ist (siehe Tabelle 3-4) [30, 31]. Somit unterscheiden sich nicht nur die Zulassungen der Standard-Chemotherapeutika, sondern auch die Zulassung für Gilteritinib von dem für Midostaurin relevanten AWG. Midostaurin hat sich im AWG der AML-Patienten mit *FLT3*-Mutation und Eignung für eine Chemotherapie seit seiner Zulassung im Jahr 2017 als Goldstandard etabliert [3, 10, 26, 27].

Ungedeckter Bedarf

Allgemein besteht die AML-Behandlung für Patienten, für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist, seit der Zulassung von Midostaurin und der Aufnahme von Midostaurin in die maßgeblichen Leitlinien aus einer initialen Induktionstherapie, die eine Komplettremission zum Ziel hat, sowie einer darauffolgenden Konsolidierungs- und/oder Erhaltungstherapie [3]. Mit der intensiven Chemotherapie nach dem “3+7-Schema“ im Rahmen der Induktionstherapie können in Abhängigkeit von allgemeinen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika moderate Ansprechraten erzielt werden [32]. Patienten mit *FLT3*-Mutation haben dabei eine schlechtere Prognose als Patienten ohne *FLT3*-Mutation. Für Patienten mit neudiagnostizierter AML mit *FLT3*-Mutation, für die eine intensive Induktions-Chemotherapie geeignet sind, kommen für die Induktionstherapie keine nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen in Betracht. Midostaurin erhöht bei Patienten mit neu diagnostizierter AML mit *FLT3*-Mutation als Induktionstherapie das Therapieansprechen im Vergleich zur Standardchemotherapie allein (siehe Modul 4A).

Für Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Prognose wird im Anschluss an das Erreichen einer Komplettremission durch eine Induktionstherapie eine allogene SZT als Postremissionstherapie empfohlen, sofern ein geeigneter Spender zur Verfügung steht und der Patient entsprechend des Transplantationsrisikos und der Begleiterkrankungen für eine allogene SZT geeignet ist [33]. Durch die allogene SZT zeigen sich Verbesserungen im Gesamtüberleben und im krankheitsfreien Überleben, verglichen mit einer Chemotherapie alleine oder einer autologen SZT [34, 35]. Die Zweijahres-Rückfallrate lag bei 30% bei Patienten mit *FLT3*-ITD-Mutation und bei 16% bei Patienten ohne eine solche Mutation [36].

Aufbauend auf der (auch durch die Hinzunahme von Midostaurin) erreichten Komplettremission steht Midostaurin als kurative Therapieoption bei hohem Rezidivrisiko als Alternative zur SZT sowie bei geringem Rezidivrisiko zur Konsolidierung als auch für die Erhaltungstherapie zur Verfügung und verhindert oder verzögert das Rezidiv dabei klinisch relevant und statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,739 [0,572; 0,954]; p-Wert: 0,0196) (siehe Modul 4A).

Midostaurin hemmt verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen, darunter FLT3, KIT, FGFR und VEGFR2, sowie Vertreter der Proteinkinase-C-Serin-Threonin-Kinasen (siehe Modul 2). Mit diesem Ansatz induziert es Zellzyklusarrest und Apoptose von Leukämiezellen und adressiert neben *FLT3*-TKD-Mutationen dabei insbesondere die prognostisch besonders ungünstige genetische Form der *FLT3*-ITD-positiven AML. Mit der Einführung von Midostaurin im Jahr 2017 konnte für betroffene Patienten somit ein bedeutsamer therapeutischer Bedarf adressiert werden. Konsequenterweise wird das Risiko der *FLT3*-ITD-positiven AML in der aktuellen ELN-Risikoklassifikation nunmehr als intermediär eingestuft und das *FLT3*-ITD Allel-Verhältnis bei der Risikoklassifikation nach genetischen Merkmalen nicht mehr berücksichtigt [10]. Somit gelten Patienten mit *FLT3*-Mutation seit der Markteinführung von Midostaurin nicht mehr als Hochrisiko-Patienten, sondern als Patienten mit einem intermediären Risiko [28]. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass Patienten mit *FLT3*-Mutation ohne Midostaurin-Therapie kein intermediäres, sondern ein hohes Rezidivrisiko haben. Midostaurin wird angewendet in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion bzw. Cytarabin zur Konsolidierung und als mögliche Monotherapie zur Erhaltung [3]. Die Monotherapie mit Midostaurin zur Erhaltung erfolgt für eine Dauer von bis zu zwölf Zyklen zu je 28 Tagen. Midostaurin bietet damit die Möglichkeit der langfristigen Stabilisierung einer Komplettremission [28].

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Prävalenz und Inzidenz der AML

Die AML macht etwa ein Viertel aller Leukämiefälle gemessen an den Neuerkrankungen in Deutschland aus [1]. Pädiatrische Fälle werden im Deutschen Kinderkrebsregister dokumentiert, ein zentrales Register zur Erfassung der Fälle bei Erwachsenen existiert nicht. Alle Bundesländer verfügen jedoch über lokale, unabhängige Register. Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert-Koch-Institut (RKI) sammelt wiederum die Daten der Landeskrebsregister. Auf Basis der lokal erhobenen Daten ermittelt das ZfKD die Gesamtzahl der Krebserkrankungen in Deutschland. Die Vollständigkeit der Erfassung der bundesweiten Neuerkrankungszahlen wird über die letzten fünf Jahre auf $\geq 90\%$ geschätzt [37]. Trotz der großen Fortschritte in der flächendeckenden epidemiologischen Krebsregistrierung beruhen die Daten auf Schätzungen [38]. Im Rahmen einer Literaturrecherche konnten weitere Angaben zur Epidemiologie der AML aus den Global Burden of Disease (GBD)-Studien und von der DGHO ermittelt werden [3, 39, 40].

Angaben zur Prävalenz und Inzidenz in der Datenbank des ZfKD liegen ausschließlich für die Gesamtheit der Leukämiefälle vor. Jedoch handelt es sich bei der AML um eine aggressive und rasch fortschreitende Erkrankung, die unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tod führt (siehe Abschnitt 3.2.1). Die Patienten werden unmittelbar nach der Diagnosestellung einer Therapie zugeführt. Daher wird aufgrund der hohen Sterblichkeit infolge der Erkrankung und des Kriteriums „neu diagnostiziert“ davon ausgegangen, dass die Prävalenz weitgehend der Inzidenz entspricht. Nachfolgend werden deshalb ausschließlich die Angaben zur Inzidenz der Leukämien bzw. der AML aus den verschiedenen Quellen dargestellt.

Laut ZfKD sind in den Jahren 2017, 2018 und 2019 bei 13.873, 12.387 bzw. 12.165 Deutschen im Alter zwischen 15 und über 85 Jahren Leukämien aufgetreten. Männer sind im Jahr 2019 mit 7.122 Neuerkrankungen häufiger von einer Leukämie betroffen als Frauen mit einer Inzidenz von 5.043 Fällen (siehe Tabelle 3-5) [41]. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Berücksichtigung von Fällen im Alter zwischen 15 und über 85 Jahren stellt die bestmögliche Annäherung an das AWG von Midostaurin dar. Laut der GBD-Studie lag die Inzidenz von Leukämien bezogen auf das Jahr 2019 in Deutschland bei 32.361,45 Fällen (95%-KI: 25.105,35; 41.856,15) [39].

Tabelle 3-5: Inzidenz der Leukämie nach Geschlecht gemäß ZfKD (Bezugsjahre 2015-2019) [41]

Inzidenz der Leukämie (geschätzte Fallzahl)	Jahr					Mittelwert 2015-2019
	2015	2016	2017	2018	2019	
weiblich	6.088	5.782	5.904	5.324	5.043	5.628
männlich	7.878	7.800	7.969	7.063	7.122	7.566
Gesamt	13.966	13.582	13.873	12.387	12.165	13.195

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Das RKI geht von einem AML-Anteil (ICD-10 C92.0) an allen Leukämien (ICD-10 C91-C95) von insgesamt 23% aus, davon 27% bei Frauen und 22% bei Männern [1]. Hiervon ausgehend ergibt sich eine Inzidenz für das Jahr 2019 von 2.798 AML-Fällen (bei mindestens 15-Jährigen) in Deutschland. Im Mittel beträgt die Inzidenz zwischen den Jahren 2015-2019 3.035 Fälle (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Inzidenz der AML nach Geschlecht (Bezugsjahr 2015-2019)

Inzidenz der AML (geschätzte Fallzahl) ^a	Jahr					Mittelwert 2015- 2019
	2015	2016	2017	2018	2019	
weiblich	1.400	1.330	1.358	1.225	1.160	1.294
männlich	1.812	1.794	1.833	1.624	1.638	1.740
Gesamt	3.212	3.124	3.191	2.849	2.798	3.035

a: Berechnung erfolgt basierend auf Tabelle 3-5 und der Annahme der anteiligen Inzidenz der AML von 23% an allen Leukämien [1]
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der AML-Anteil (ICD-10 C92.0) von insgesamt 23% stellt allerdings eine Unterschätzung dar, da laut FAB-Klassifikation Subtypen der AML zusätzlich unter anderen ICD-10 Ziffern (C92.5, C93.0, C94.0, C94.2) kodiert werden [42]. Darüber hinaus würde die Zahl der Patienten höher ausfallen, wenn aktuellere Zahlen zur Inzidenz der AML zugrunde gelegt würden [43]. Gemäß DGHO beträgt die AML-Inzidenz 3,7 je 100.000 Einwohner und Jahr [3]. Hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 83.237.124 Einwohnern im Jahr 2021 entspricht dies jährlich 3.080 AML-Neuerkrankungen [44, 45].

Im Rahmen einer Untersuchung der GBD-Studie 2017 wurden weltweite Trends hinsichtlich der AML-Inzidenz und der AML-bedingten Krankheitslast bezogen auf den Zeitraum zwischen 1990 und 2017 analysiert. Die Zahl an AML-Neuerkrankungen belief sich im Jahr 2017 in Deutschland auf rechnerisch 3.620,65 Fälle; im Jahr 1990 waren es 2.665,87 Fälle [40]. Für die Berechnung der Zielpopulation wird der berechnete Mittelwert der Inzidenz von 3.035 Fällen aus den Jahren 2015-2019 zu Grunde gelegt. Die mittlere Inzidenz über einen Zeitraum von

fünf Jahren wurde bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation AML zur Berechnung der Patientenzahlen herangezogen [43].

Häufigkeit von FLT3-Mutationen

Midostaurin ist für AML-Patienten mit einer FLT3-Mutation zugelassen; die Zulassung schließt also sowohl ITD- als auch TKD-Mutationen ein. Angaben zur Häufigkeit dieser Mutationen finden sich in einer Übersichtsarbeit von Kayser und Levis [6]. Die Autoren haben auf Basis mehrerer Originalarbeiten eine Prävalenz von 20% für FLT3-ITD-Mutationen und von 6 bis 8% für FLT3-TKD-Mutationen ermittelt. Das Kompetenznetz Leukämie geht von einer FLT3-ITD-Mutationsrate von 20 bis 28% und 5% bis 10% für FLT3-TKD aus [46]. Nach weiteren aktuellen Übersichtsartikeln liegen FLT3-ITD-Mutationen bei 20 bis 25% und TKD-Mutationen bei 5 bis 10% der AML-Patienten vor [47–50]. Weitere Publikationen, die in einer gezielten Literaturrecherche identifiziert wurden, ergaben ähnliche Werte [51–68]. Ein Teil dieser Patienten weist unter Umständen beide Mutationen auf, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese den FLT3-ITD- und FLT3-TKD-positiven Patienten zugeordnet wurden. Dieser Anteil ist jedoch mit 1 bis 2% gering [49], sodass mögliche Doppelzählungen nur geringe Auswirkungen haben. FLT3-Mutationen treten bei Jüngeren tendenziell häufiger auf als bei Älteren [69].

Der Berechnung der Patienten mit einer FLT3-Mutation wird ein Anteilswert von 29,4% zu Grunde gelegt, da dieser bereits in einem früheren Verfahren vom G-BA herangezogen wurde [43].

Eignung für Kombination mit Standardchemotherapie

Midostaurin wird in Kombination mit einer Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin eingesetzt. Aufgrund dessen besteht die Zielpopulation ausschließlich aus solchen Patienten, die für eine entsprechende Chemotherapie in Frage kommen. Gemäß den aktuellen Empfehlungen des ELN führt entgegen früheren Empfehlungen ein höheres kalendarisches Alter allein nicht zu einem Ausschluss einer solchen Chemotherapie. Laut ELN-Leitlinie gibt es keine akzeptierten oder validierten Kriterien, um objektiv festzustellen, dass eine intensive Chemotherapie für den Patienten geeignet ist. In klinischen Studien werden oftmals Patienten ab einem kalendarischen Alter von 75 Jahren ausgeschlossen, wobei dies im Behandlungsalltag keinen Ausschlussgrund für die Gabe einer solchen Chemotherapie darstellt. Je nach Gesundheitszustand („biologisches Alter“) können auch diese Patienten durchaus von einer intensiven Chemotherapie profitieren [10]. Die DGHO stuft alle Patienten als intensiv behandelbar ein, die ein biologisches Alter bis zu 75 Jahre haben und keine oder nur wenige relevante Komorbiditäten aufweisen [3]. Die amerikanische Gesellschaft für Hämatologie empfiehlt auch bei älteren Patienten eine intensive Therapie anstelle eines weniger intensiven oder palliativen Therapieansatzes [70]. Die Entscheidung, ob eine intensive Chemotherapie für den Patienten geeignet ist, stellt nach wie vor eine Herausforderung dar und ist eine patientenindividuelle Entscheidung auf Basis verschiedener Faktoren wie Alter, Performance-Status, Komorbiditäten, Patientenpräferenz, zytogenetischem Risiko, Therapiezielen etc. [70].

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten, für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist, wird die Auswertung des AMLSG-BiO-Registers herangezogen. Die Auswertung basiert auf Daten des Zeitraums 2010-2014 und spiegelt im Wesentlichen die Versorgungssituation in Deutschland wider. Der Anteil der Patienten, für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist, liegt in der Auswertung des AMLSG-BiO-Registers bei 80,47%. Aufgrund fehlender standardisierter Kriterien zur Eignung für eine intensive Chemotherapie ist der Wert von 80,47% mit Unsicherheiten behaftet. Der Anteil gemäß dieser Analyse wurde dennoch bereits in einem vorangegangenen Verfahren vom G-BA zur Bestimmung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation berücksichtigt [71].

In der Gesamtsicht weisen die anhand der Literatur ermittelten Werte hinsichtlich zugrunde gelegter Inzidenz, Häufigkeit von FLT3-Mutationen und Eignung für eine Standardchemotherapie eine große Schwankungsbreite auf und sind entsprechend mit Unsicherheiten behaftet. Daher wurde zusätzlich eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt, die in den folgenden Abschnitten beschrieben wird. Die Ergebnisse aus der Literatur werden anschließend zusammen mit den Ergebnissen der retrospektiven Kohortenstudie zur Herleitung der Zielpopulation herangezogen.

3.2.3.1 Retrospektive Kohortenstudie

3.2.3.1.1 Methoden

3.2.3.1.1.1 Datenbank

Zur Schätzung der Inzidenz der vorliegend betrachteten Erkrankung wurde eine Analyse auf der Basis von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) durchgeführt. Datenquelle war die Forschungsdatenbank (FDB) des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef). Die Datenbank enthält longitudinale, bundesweite Daten von rund 60 deutschen GKV mit ca. 9 Millionen Versicherten. Die Größe des Datenbestandes wurde auf eine 4,8 Millionen große Patientenstichprobe kondensiert, die repräsentativ für die deutsche Bevölkerung in Bezug auf Alter und Geschlecht ist. Die InGef-Datenbank weist außerdem eine hohe externe Validität für die Art und Häufigkeit von Erkrankungen bezüglich der gesamten deutschen Bevölkerungsstruktur auf [72]. Die Datenbank umfasst unter anderem die folgenden Informationen:

- Kerndaten: u. a. Alter, Geschlecht, Wohnort
- Krankenhausdaten: u. a. stationäre Diagnosen (Aufnahmediagnose, Hauptentlassungsdiagnose, Nebendiagnosen mit genauen Datumsangaben), Datum von Krankenhausaufnahme und -entlassung
- Ambulante Daten: ambulante Diagnosen (Diagnosen können nur einem Quartal zugeordnet werden), Diagnosesicherheit (z. B. bestätigte Diagnose), diagnostische und therapeutische Maßnahmen mit genauem Datum, Fachgruppe des abrechnenden Arztes

- Arzneimittelverordnungen: u. a. Verschreibungs- und Abgabedatum, Pharmazentralnummer (PZN) bzw. Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Code, Anzahl Packungen, Fachgebiet des verschreibenden Arztes

3.2.3.1.1.2 Studiendesign

Der zugrundeliegende Datensatz umfasste den Beobachtungszeitraum 2015 bis 2021, während die Inzidenz über die Jahre 2016 bis 2021 berechnet wurde. Das jeweilige Jahr des Beobachtungszeitraums, in dem die Inzidenz berechnet wurde, wird als Studienjahr definiert. Gemäß der Falldefinition der AML (siehe Abschnitt 3.2.3.1.1.4.1) konnte eine zweite Diagnose zur Diagnosevalidierung im jeweiligen Studienjahr erforderlich sein, wenn es sich bei der ersten Diagnose um eine verifizierte ambulante Diagnose handelte (M2Q-Ansatz).

Die Berechnung der Inzidenz basierte auf der Berücksichtigung eines diagnosefreien Basiszeitraums von einem Kalenderjahr vor dem jeweiligen Studienjahr und wurde als Inzidenzanteil ausgegeben. Das Studiendesign zur Berechnung der AML-Inzidenz ist in der folgenden Abbildung beispielhaft für das Jahr 2020 dargestellt:

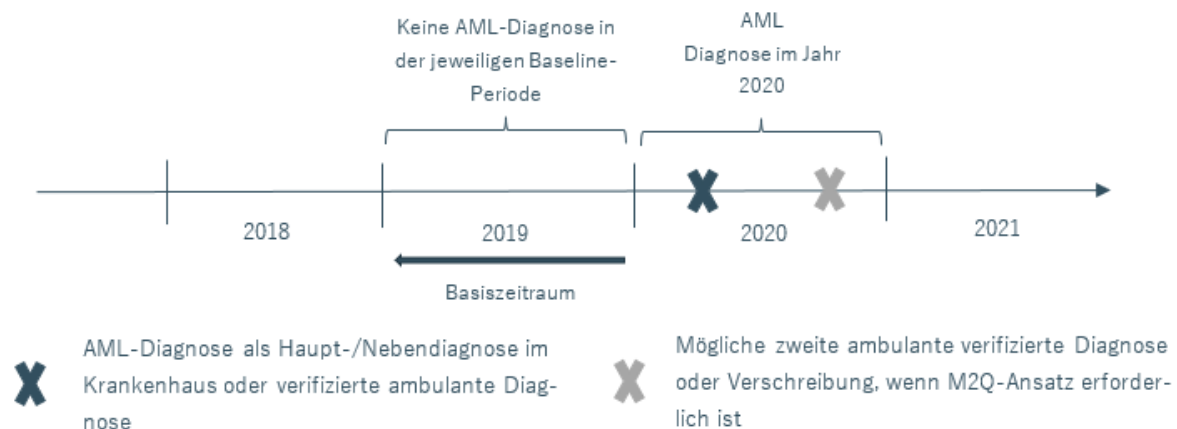


Abbildung 3-2: Studiendesign zur Berechnung der Inzidenz der AML

Zusätzlich zur Ermittlung der Inzidenz wurde der Anteil an AML-Patienten mit einer intensiven Chemotherapie untersucht. Inzidente Patienten wurden hinsichtlich der Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie innerhalb des jeweiligen Studienjahres untersucht.

3.2.3.1.1.3 Studienpopulation

Bei der Definition der Studienpopulation wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt. Für alle Versicherten in der InGef-FDB galten die folgenden Einschlusskriterien:

- Durchgehende Versicherungszeit in der InGef-FDB vom 01. Januar des jeweiligen Studienjahres bis zum 31. Dezember oder dem Todesdatum im jeweiligen Studienjahr.
- Durchgehende Versicherungszeit vom 01. Januar bis zum 31. Dezember des Jahres vor dem jeweiligen Studienjahr (Basiszeitraum).
- Mindestens 18 Jahre oder älter am 01. Januar des jeweiligen Studienjahres.

Ausschlusskriterien

Das folgende Ausschlusskriterium galt nur für die Identifizierung von inzidenten Patienten:

- Diagnose nach den ICD-10-GM-Codes C92.0; C92.5; C93.0; C94.0; C94.2 innerhalb des Basiszeitraums, entweder als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder als verifizierte ambulante Diagnose.

3.2.3.1.1.4 Falldefinitionen und Variablen

3.2.3.1.1.4.1 Falldefinitionen

Folgende ICD-10-GM-Codes wurden als AML-Diagnose gewertet: C92.0; C92.5; C93.0; C94.0; C94.2. Ein AML-Patient wurde als solcher identifiziert, wenn mindestens eine AML-Diagnose (stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder verifizierte ambulante Diagnose) in dem jeweiligen Studienjahr gestellt wurde, in dem die Inzidenz berechnet wurde. Das Indexdatum (d. h. das Datum der Erstdiagnose) wurde in Abhängigkeit von dem jeweiligen Setting, in dem die Diagnose gestellt wurde, definiert: Im Falle einer stationären Diagnose wurde das Entlassungsdatum des Krankenhauses als Indexdatum definiert. Bei verifizierten ambulanten Diagnosen, die in der InGef-FDB nur quartalsweise angegeben wurden, wurde das Datum der ersten Begegnung mit dem diagnostizierenden Arzt (identifiziert durch eine zufällige Abrechnungsnummer aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)) als Proxy verwendet. Lagen beide möglichen Indexdaten (d. h. Krankenhausentlassungsdatum bei stationären Diagnosen und Arztbesuche bei verifizierten ambulanten Diagnosen) im selben Quartal vor, wurde das Krankenhausentlassungsdatum als Indexdatum verwendet. Falls eine ambulante und eine stationäre Diagnose in verschiedenen Quartalen gestellt wurden, wurde die jeweils erste Diagnose als Indexdatum verwendet.

Darüber hinaus musste zur Verifizierung einer Einzeldiagnose, die im jeweiligen Studienjahr im ambulanten Bereich gestellt wurde, eine zweite Diagnose im jeweiligen Studienjahr als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder verifizierte ambulante Diagnose gestellt werden

(M2Q-Ansatz). Es reichte also eine einzige stationäre Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnose) aus, um AML-Patienten im jeweiligen Studienjahr zu identifizieren. Die beiden Diagnosen für den M2Q-Ansatz konnten mit verschiedenen ICD-10-GM-Codes (ICD-10-GM-Codes C92.0; C92.5; C93.0; C94.0; C94.2) gestellt werden, unter denen AML definiert ist.

Da davon auszugehen ist, dass Patienten mit einer AML-Diagnose im Jahr der Erstdiagnose stationär behandelt werden, wurde zusätzlich die Hospitalisierung im Jahr der Neuerkrankung überprüft und als Validierungskriterium berücksichtigt.

3.2.3.1.1.4.2 Variablen

Die folgenden Variablen wurden im Rahmen der Kohortenstudie erhoben:

- Geschlecht: Geschlecht (männlich/weiblich) am 01. Januar des jeweiligen Studienjahres.
- Chemotherapie: OPS-Kode 8-544* („Zytostatische Chemotherapie, Immuntherapie und antiretrovirale Therapie: Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie“ [73]) im Studienjahr

3.2.3.1.1.5 Statistische Methoden

3.2.3.1.1.5.1 Inzidenz

Die Inzidenz (als Inzidenzanteil) wurde für die Studienjahre 2016-2021 berechnet. Die Grundgesamtheit umfasste alle in Frage kommenden Versicherten der InGef-FDB, die die jeweiligen in Abschnitt 3.2.3.1.1.3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten.

Die Inzidenz wird in relativen Häufigkeiten (pro 100.000 Einwohner) angegeben.

3.2.3.1.1.5.2 Chemotherapie

Für inzidente Patienten mit einer stationären AML-Diagnose wurde der Anteil der Patienten mit intensiver Chemotherapie in jedem Studienjahr ermittelt. Es werden die relativen Häufigkeiten angegeben.

3.2.3.1.2 Limitationen

Obwohl der aus der InGef-FDB gewonnene Analysedatensatz ca. 4,8 Millionen GKV-Versicherte in ganz Deutschland umfasste, kann eine Repräsentativität für die Gesamtbevölkerung nur in Bezug auf Alter und Geschlecht gewährleistet werden. Dennoch ist eine hohe externe Validität gegeben [72, 74].

3.2.3.1.3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der retrospektiven Kohortenstudie sind in der Tabelle 3-7 und der Tabelle 3-8 dargestellt. Es ergibt sich im Jahr 2021 eine Inzidenz für Patienten mit einer stationären AML-Diagnose in Deutschland von 7.702, und im Mittel beträgt die Inzidenz zwischen den Jahren 2017-2021 7.071 Patienten in Deutschland (siehe Tabelle 3-7). Des Weiteren zeigt sich im Mittel zwischen den Jahren 2016-2021 ein Anteil an Patienten mit einer intensiven Chemotherapie an inzidenten Patienten mit einer stationären AML von 0,567 (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-7: Inzidenz der AML

Inzidenz	Jahr						Mittelwert 2017-2021
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
Inzidenz pro 100.000							
Patienten mit gesicherter AML-Diagnose ^a	7,34	7,65	8,79	8,24	8,62	9,25	8,51
Inzidente Patienten in Deutschland^b							
Patienten mit gesicherter AML-Diagnose ^a	6.053	6.336	7.300	6.851	7.168	7.702	7.071
a: Falldefinition siehe Abschnitt 3.2.3.1.1.4.1.							
b: Der Berechnung der inzidenten Patienten in Deutschland lagen die Bevölkerungszahlen des jeweiligen Jahres zugrunde (2016: 82.521.653, 2017: 82.792.351, 2018: 83.019.213, 2019: 83.166.711, 2020: 83.155.031, 2021: 83.237.124) [45]							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle 3-8: Anteil an inzidenten Patienten mit einer Hospitalisierung und einer intensiven Chemotherapie

Anteil intensive Chemotherapie	Jahr						Mittelwert 2016-2021
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
Anteil an inzidenten Patienten mit einer Hospitalisierung und einer intensiven Chemotherapie ^a	0,57	0,56	0,57	0,61	0,55	0,54	0,567
a: Eine intensive Chemotherapie wird durch den OPS-Code 854* während dem stationären Aufenthalt definiert							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

3.2.3.2 Herleitung der Zielpopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation werden sowohl die Ergebnisse aus der Literatur als auch die Ergebnisse aus der retrospektiven Kohortenstudie herangezogen.

Ausgangspunkt für die Bestimmung der Anzahl der Patienten im AWG sind die ermittelten mittleren Inzidenzen über die letzten fünf Jahre (siehe Tabelle 3-9). Um den Unsicherheiten der

jeweiligen Datengrundlage Rechnung zu tragen, wurde den weiteren Berechnungen der Mittelwert der beiden ermittelten Inzidenzen zu Grunde gelegt.

Tabelle 3-9: Inzidente AML-Patienten

Inzidente AML-Patienten	Min	Max	Mittelwert
Inzidente AML-Patienten in Deutschland	3.035	7.071	5.053
Inzidente AML-Patienten in der GKV ^a	2.672	6.227	4.410
a: Anteil GKV-Population an der Gesamtpopulation (GKV-Versicherte: 73.629.888 Stand: 21. März 2023/Gesamtbevölkerung: 84.358.845 Stand: 20. Juni 2023) [45, 75] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

In der Gesamtsicht ergab sich bzgl. des Anteils der Patienten mit einer FLT3 Mutation ein Wert von 29,4% an Patienten und bzgl. des Anteils an Patienten mit Eignung für eine Standardchemotherapie eine Spanne von 56,7 (siehe Tabelle 3-8) bis 80,1%. Diese Werte werden für die weiteren Berechnungen zu Grunde gelegt. Somit beträgt die Spanne der GKV-Zielpopulation 735-1.038 Patienten (Tabelle 3-10)

Tabelle 3-10: Herleitung der Größe der Zielpopulation

Anzahl inzidenter Patienten im Anwendungsgebiet	Annahme	Zielpopulation
Inzidente AML-Patienten		
Inzidente AML-Patienten in Deutschland	Mittelwert der ermittelten Inzidenzen	5.053
Inzidente AML-Patienten in der GKV ^a		4.410
Vorliegen einer FLT3 Mutation		
Inzidenz der AML mit FLT3 Mutation in Deutschland	29,4%	1.486
Inzidente AML-Patienten mit FLT3 Mutation in der GKV		1.297
Eignung für eine Standardchemotherapie		
Inzidente AML mit FLT-3 Mutation und Eignung für eine intensive Chemotherapie in Deutschland	56,7%-80,1%	842-1.195
Inzidente AML mit FLT-3 Mutation und Eignung für eine intensive Chemotherapie in der GKV		735-1.038
Zielpopulation für eine Behandlung mit Midostaurin		
Inzidente AML mit FLT-3 Mutation und Eignung für eine intensive Chemotherapie in Deutschland	-	842-1.195
Inzidente AML mit FLT-3 Mutation und Eignung für eine intensive Chemotherapie in der GKV	-	735-1.038
a: Anteil GKV-Population an der Gesamtpopulation (GKV-Versicherte: 73.629.888 Stand: 21. März 2023/Gesamtbevölkerung: 84.358.845 Stand: 20. Juni 2023) [45, 75] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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 die Angabe von Quellen.

Die in der Literatur ermittelten Werte deuten auf eine Abnahme der Inzidenz hin. Die in der retrospektiven Kohortenstudie ermittelten Werte deuten hingegen auf eine Zunahme der Inzidenz hin. Aufgrund dieser widersprüchlichen Datenlage ist eine ausreichend valide Abschätzung der erwarteten Änderungen innerhalb der nächsten fünf Jahre hinsichtlich der Inzidenz der Erkrankung in Deutschland nicht möglich.

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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

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)
Midostaurin	842-1.195	735-1.038
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 Anzahl der GKV-Patienten basiert auf gezielt recherchierter Literatur sowie einer retrospektiven Kohortenstudie (siehe Abschnitt 3.2.3).

Eine Excel-Datei mit der Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV ist hinterlegt [76].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Midostaurin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine FLT3-Mutation aufweisen und für eine Standard-Chemotherapie geeignet sind	erheblich	735-1.038
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation. Die Herleitung der Anzahl Patienten ist in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der

Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Informationen, die für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 herangezogen wurden, stammen aus Originalpublikationen, Übersichtsarbeiten, Fachbüchern und Fachinformationen (FI) zu Arzneimitteln. Suche und Auswahl der verwendeten Quellen erfolgten nicht systematisch. Weiterhin wurden öffentliche Berichte und Datenbanken des Robert-Koch-Instituts, des Bundesministeriums für Gesundheit sowie des Statistischen Bundesamts herangezogen. Die Recherchen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Erstellung des Moduls als Handsuchen durchgeführt. Daten zu Suchzeitpunkten wurden nicht dokumentiert. Der letzte Zugriff auf die Daten erfolgte am 17.10.23 (Zentrum für Krebsregisterdaten im RKI, Bundesministerium für Gesundheit und Statistisches Bundesamt). Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten basiert auf gezielt recherchierter Literatur sowie einer retrospektiven Kohortenstudie (siehe Abschnitt 3.2.3).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut. Leukämien; 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien_node.html, aufgerufen am 29.09.2023.

2. Kouchkovsky I de, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. *Blood Cancer J* 2016; 6(7):e441. doi: 10.1038/bcj.2016.50.
3. Röllig C, Ayuk FA, Braess J, Heuser M, Manz MG, Passweg J et al. Onkopedia Leitlinien - Akute Myeloische Leukämie (AML); 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 29.09.2023.
4. Sternberg DW, Licht JD. Therapeutic intervention in leukemias that express the activated fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3): opportunities and challenges. *Curr Opin Hematol* 2005; 12(1):7–13. doi: 10.1097/01.moh.0000147891.06584.d7.
5. Naoe T, Kiyoi H. Gene mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. *Int J Hematol* 2013; 97(2):165–74. doi: 10.1007/s12185-013-1257-4.
6. Kayser S, Levis MJ. FLT3 tyrosine kinase inhibitors in acute myeloid leukemia: clinical implications and limitations. *Leuk Lymphoma* 2014; 55(2):243–55. doi: 10.3109/10428194.2013.800198.
7. Hassanein M, Almahayni MH, Ahmed SO, Gaballa S, El Fakih R. FLT3 Inhibitors for Treating Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16(10):543–9. doi: 10.1016/j.clml.2016.06.002.
8. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36:1703–19. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
9. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129(4):424–47. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196.
10. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140(12):1345–77. doi: 10.1182/blood.2022016867.
11. Ostgard LS, Kjeldsen E, Holm MS, Nully Brown P, Pedersen BB, Bendix K et al. Reasons for treating secondary AML as de novo AML. *Eur J Haematol* 2010; 85(3):217–26. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01464.x.
12. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka H-M et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140(11):1200–28. doi: 10.1182/blood.2022015850.
13. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33(4):451–8.

14. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103(4):620–5.
15. Döhner K, Thiede C, Jahn N, Panina E, Gambietz A, Larson RA et al. Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2020; 135(5):371–80. doi: 10.1182/blood.2019002697.
16. Schellongowski P, Staudinger T. Leukostase und Tumorlyse: Wichtige Komplikationen der Hyperleukozytose. *Internist (Berl)* 2013; 54(9):1051–60. doi: 10.1007/s00108-013-3260-5.
17. Brandts C, Kim A, Serve H, Kompetenznetz Leukämien. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen: Wissenswerte Informationen rund um die AML für Patienten und Angehörige; 2017. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/e53457/e55049/e55090/2017-04-AML.pdf>, aufgerufen am 10.10.2023.
18. Howell DA, Smith AG, Jack A, Patmore R, Macleod U, Mironska E et al. Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma, lymphomas and leukaemias: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *BMC Hematol* 2013; 13(1):9. doi: 10.1186/2052-1839-13-9.
19. Southam CM, Craver LF, Dargeon HW, Burchenal JH. A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurrence of remissions. *Cancer* 1951; 4(1):39–59.
20. Farag SS, Archer KJ, Mrozek K, Ruppert AS, Carroll AJ, Vardiman JW et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood* 2006; 108(1):63–73. doi: 10.1182/blood-2005-11-4354.
21. Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2015; 125(21):3246–52. doi: 10.1182/blood-2014-10-551507.
22. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2009; 113(1):28–36. doi: 10.1182/blood-2008-05-157065.
23. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln. Stand: Juni 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021748>, aufgerufen am 20.08.2023.
24. Schuh AC, Fletcher GG, Leber B, Sabloff M, members of the Hematology Disease Site Group. Guideline 12-9. A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). Systemic treatment of acute myeloid leukemia (AML).; 2016.

25. Fey MF, Buske C, Esmo Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6):vi138-43. doi: 10.1093/annonc/mdt320.
26. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Acute Myeloid Leukemia. Version 4.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf, aufgerufen am 01.10.2023.
27. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(6):697–712. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.018.
28. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377(5):454–64. doi: 10.1056/NEJMoa1614359.
29. Astellas. Fachinformation Xospata™ 40 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2021; 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 29.09.2023.
30. Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, Strickland S, Wang ES, Atallah E et al. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. *Blood* 2022; 139(23):3366–75. doi: 10.1182/blood.2021011583.
31. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 2019; 381(18):1728–40. doi: 10.1056/NEJMoa1902688.
32. Döhner K, Paschka P, Döhner H. Akute myeloische Leukämie. *Internist (Berl)* 2015; 56(4):354–63. doi: 10.1007/s00108-014-3596-5.
33. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9(10):579–90. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.150.
34. Brunet S, Martino R, Sierra J. Hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia with internal tandem duplication of FLT3 gene (FLT3/ITD). *Curr Opin Oncol* 2013; 25(2):195–204. doi: 10.1097/CCO.0b013e32835ec91f.
35. DeZern AE, Sung A, Kim S, Smith BD, Karp JE, Gore SD et al. Role of allogeneic transplantation for FLT3/ITD acute myeloid leukemia: outcomes from 133 consecutive newly diagnosed patients from a single institution. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(9):1404–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.02.003.
36. Brunet S, Labopin M, Esteve J, Cornelissen J, Socie G, Iori AP et al. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30(7):735–41. doi: 10.1200/JCO.2011.36.9868.

37. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Berlin: Robert Koch-Institut; 2021.
38. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut. Inzidenzschätzung. Stand: 17.12.2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Inzidenzschätzung/inzidenzschätzung_node.html, aufgerufen am 11.10.2023.
39. Du M, Chen W, Liu K, Wang L, Hu Y, Mao Y et al. The Global Burden of Leukemia and Its Attributable Factors in 204 Countries and Territories: Findings from the Global Burden of Disease 2019 Study and Projections to 2030. *J Oncol* 2022; 2022:1612702. doi: 10.1155/2022/1612702.
40. Yi M, Li A, Zhou L, Chu Q, Song Y, Wu K. The global burden and attributable risk factor analysis of acute myeloid leukemia in 195 countries and territories from 1990 to 2017: estimates based on the global burden of disease study 2017. *J Hematol Oncol* 2020; 13(1):72. doi: 10.1186/s13045-020-00908-z.
41. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut. Datenbankabfrage Leukämien (C91-C95) – Inzidenz; 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, aufgerufen am 17.10.2023.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Midostaurin (AML) vom 5. April 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5054/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_AML_D-319_ZD.pdf, aufgerufen am 20.11.2022.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Gilteritinib (rezidierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie mit FLT3 Mutation) vom 14. Mai 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6563/2020-05-14_AM-RL-XII_Gilteritinib_D-503_TrG.pdf, aufgerufen am 20.11.2022.
44. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand: 30. Juni 2022; 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/aktuell-quartale.html>, aufgerufen am 17.11.2022.
45. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011); 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>, aufgerufen am 29.09.2023.

46. Kompetenznetz Leukämien. Genetische Marker; 2015. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/aml/marker/>, aufgerufen am 17.11.2022.
47. 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. doi: 10.1038/s41375-018-0357-9.
48. Kennedy VE, Smith CC. FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Key Concepts and Emerging Controversies. *Front Oncol* 2020; 10:612880. doi: 10.3389/fonc.2020.612880.
49. Bagrintseva K, Geisenhof S, Kern R, Eichenlaub S, Reindl C, Ellwart JW et al. FLT3-ITD-TKD dual mutants associated with AML confer resistance to FLT3 PTK inhibitors and cytotoxic agents by overexpression of Bcl-x(L). *Blood* 2005; 105(9):3679–85. doi: 10.1182/blood-2004-06-2459.
50. Short NJ, Kantarjian H, Ravandi F, Daver N. Emerging treatment paradigms with FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol* 2019; 10:1-18. doi: 10.1177/2040620719827310.
51. Récher C, Röllig C, Bérard E, Bertoli S, Dumas P-Y, Tavitian S et al. Long-term survival after intensive chemotherapy or hypomethylating agents in AML patients aged 70 years and older: a large patient data set study from European registries. *Leukemia* 2022; 36(4):913–22. doi: 10.1038/s41375-021-01425-9.
52. Martínez-Cuadrón D, Megías-Vericat JE, Serrano J, Martínez-Sánchez P, Rodríguez-Arbolí E, Gil C et al. Treatment patterns and outcomes of 2310 patients with secondary acute myeloid leukemia: a PETHEMA registry study. *Blood Adv* 2022; 6(4):1278–95. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005335.
53. 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):1853–61. doi: 10.3324/haematol.2018.191536.
54. 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. doi: 10.1007/s00277-017-3150-3.
55. 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):462–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.10.023.
56. 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):2209–21. doi: 10.1056/NEJMoa1516192.

57. Krauth M-T, 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):660–7. doi: 10.1038/leu.2014.243.
58. 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):686–98. doi: 10.1182/blood-2016-01-693879.
59. 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):3441–9. doi: 10.1182/blood-2014-05-578070.
60. Cuervo-Sierra J, Jaime-Perez JC, Martinez-Hernandez RA, Garcia-Sepulveda RD, Sanchez-Cardenas M, Gomez-Almaguer D et al. Prevalence and Clinical Significance of FLT3 Mutation Status in Acute Myeloid Leukemia Patients: A Multicenter Study. *Arch Med Res* 2016; 47(3):172–9. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.06.003.
61. Blau O, Berenstein R, Sindram A, Blau IW. Molecular analysis of different FLT3-ITD mutations in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(1):145–52. doi: 10.3109/10428194.2012.704999.
62. Li W, Zhang L, Huang L, Mi Y, Wang J. Meta-analysis for the potential application of FLT3-TKD mutations as prognostic indicator in non-promyelocytic AML. *Leuk Res* 2012; 36(2):186–91. doi: 10.1016/j.leukres.2011.08.014.
63. Govedarovic N, Marjanovic G. Frequency and prognostic impact of FLT3/ITD mutation in patients with acute myeloid leukaemia. *J BUON* 2011; 16(1):108–11.
64. Wang W, Wang XQ, Xu XP, Lin GW. Prevalence and prognostic significance of FLT3 gene mutations in patients with acute leukaemia: analysis of patients from the Shanghai Leukaemia Co-operative Group. *J Int Med Res* 2010; 38(2):432–42.
65. Ahmad F, Mandava S, Das BR. Analysis of FLT3-ITD and FLT3-Asp835 mutations in de novo acute myeloid leukemia: evaluation of incidence, distribution pattern, correlation with cytogenetics and characterization of internal tandem duplication from Indian population. *Cancer Invest* 2010; 28(1):63–73. doi: 10.3109/07357900903095649.
66. Krum EA, Yamamoto M, Chauffaille Mde L. Prevalence of FMS-like tyrosine kinase 3/internal tandem duplication (FLT3/ITD+) in de novo acute myeloid leukemia patients categorized according to cytogenetic risk. *Sao Paulo Med J* 2009; 127(1):23–7.
67. Moreno I, Martin G, Bolufer P, Barragan E, Rueda E, Roman J et al. Incidence and prognostic value of FLT3 internal tandem duplication and D835 mutations in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2003; 88(1):19–24.
68. 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):1617–25.

69. Juliusson G, Nilsson C, Lehmann S, Jädersten M, Wennström L, Fogelstrand L et al. P513: MOLECULAR PATTERN BY AGE AND OVERALL SURVIVAL IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA: A POPULATION-BASED STUDY FROM THE SWEDISH AML REGISTRY. *Hemasphere* 2023; 7(Suppl 3):879–80. doi: 10.1097/01.HS9.0000968960.38749.b6.
70. Lin TL, Pagano L. The important role of intensive induction chemotherapy in the treatment of acute myeloid leukemia. *Expert review of hematology* 2021; 14(3):303–13. doi: 10.1080/17474086.2021.1886920.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie) vom 2. Dezember 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8074/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_TrG.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
72. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25(1):106–9. doi: 10.1002/pds.3895.
73. gesund.bund.de. OPS-Code 8-544; <https://gesund.bund.de/ops-code-suche/8-544>, aufgerufen am 29.09.2023.
74. Ludwig M, Enders D, Basedow F, Walker J, Jacob J. Sampling strategy, characteristics and representativeness of the InGef research database. *Public Health* 2022; 206:57–62. doi: 10.1016/j.puhe.2022.02.013.
75. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2022; 2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf, aufgerufen am 29.09.2023.
76. Novartis Pharma GmbH. Excel-Tabelle zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation AML; 2023.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe ^a	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel^c				
Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie				
Induktionstherapie				
Midostaurin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine FLT3-Mutation aufweisen und für eine Standard-Chemotherapie geeignet sind	oral 2x täglich 50 mg an den Tagen 8-21 je Zyklus (Tagesdosis: 100 mg)	1 bis 2 Zyklen	14 Tage je Zyklus
Cytarabin	siehe oben	i. v. kontinuierlich an den Tagen 1-7 je Zyklus (Tagesdosis: 200 mg/m ² KOF)	1 bis 2 Zyklen	7 Tage je Zyklus
Daunorubicin	siehe oben	i. v. 1x täglich an den Tagen 1-3 je Zyklus (Tagesdosis: 60 mg/m ² KOF)	1 bis 2 Zyklen	3 Tage je Zyklus
Konsolidierungstherapie				
Midostaurin	siehe oben	oral 2x täglich 50 mg an den Tagen 8-21 je Zyklus (Tagesdosis: 100 mg)	4 Zyklen	14 Tage je Zyklus
Cytarabin	siehe oben	i. v. 2x täglich 3.000 mg/m ² KOF an den Tagen 1,3,5 je Zyklus (Tagesdosis: 6.000 mg/m ² KOF)	4 Zyklen	3 Tage je Zyklus
Erhaltungstherapie				
Midostaurin	siehe oben	oral 2x täglich 50 mg an den Tagen 1-28 je Zyklus (Tagesdosis: 100 mg)	1 bis 12 Zyklen	28 Tage je Zyklus

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie^c				
Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin zur Induktion und einer allogenen Stammzelltransplantation zur Konsolidierung und anschließend beobachtendes Abwarten zur Erhaltungstherapie				
Induktionstherapie				
Cytarabin	siehe oben	i. v. kontinuierlich an den Tagen 1-7 je Zyklus (Tagesdosis: 200 mg/m ² KOF)	1 bis 2 Zyklen	7 Tage je Zyklus
Daunorubicin	siehe oben	i. v. 1x täglich an den Tagen 1-3 je Zyklus (Tagesdosis: 60 mg/m ² KOF)	1 bis 2 Zyklen	3 Tage je Zyklus
Konsolidierungstherapie				
Allogene Stammzelltransplantation	siehe oben	Patientenindividuelle Infusion allogener Stammzellen	1 (Einmalige Infusion)	1 Tag (Einmalige Infusion)
Erhaltungstherapie				
Beobachtendes Abwarten	siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) zur Induktion und zur Konsolidierung und anschließend orales Azacitidin zur Erhaltungstherapie				
Induktionstherapie				
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	siehe oben	i. v. 1x täglich an den Tagen 1, 3, 5 im 1. Zyklus bzw. an den Tagen 1 und 3 im 2. Zyklus (Tagesdosis: 44 mg/100 mg/m ² KOF)	1 bis 2 Zyklen	1. Zyklus: 3 Tage 2. Zyklus: 2 Tage
Konsolidierungstherapie				
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	siehe oben	i. v. 1x täglich an den Tagen 1 und 3 je Zyklus (Tagesdosis: 29 mg/65mg/m ² KOF)	2 Zyklen	2 Tage je Zyklus
Erhaltungstherapie				
Orales Azacitidin	siehe oben	oral 1x täglich an den Tagen 1-14 je Zyklus (Tagesdosis: 300 mg)	kontinuierlich	14 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe^a	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<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: Informationen zu einzelnen Patientengruppen und dem Zulassungsstatus können den Leitlinien und den Fachinformationen entnommen werden.</p> <p>b: Die Angaben in dieser Spalte beziehen sich auf die Anzahl der Behandlungen in der jeweiligen Therapiephase. Die Darstellung der „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Behandlungsjahr“ erfolgt in den nachfolgenden Tabellen.</p> <p>c: Die Rationale zu den Angaben und weitere Informationen sind dem Fließtext zu entnehmen. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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

Im Folgenden werden die Kosten für therapeutische Gesamtstrategien bestehend aus Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie dargestellt. Die Kosten wurden basierend auf Therapieelementen für die einzelnen Phasen berechnet. Dabei wurde bei der Herleitung und Berechnung der Kosten der jeweiligen herangezogenen therapeutischen Gesamtstrategie für jede Therapiephase exemplarisch jeweils ein Dosierungsschema verwendet. Die Rationale zu den Angaben und weitere Informationen sind den Abschnitten 3.3.1.1 und 3.3.1.2 zu entnehmen. Die Wahl der richtigen Therapie und der richtigen Dosierungsschemata ist für den einzelnen Patienten stets individuell unter Berücksichtigung verschiedener Aspekte zu treffen. So sollte bspw. die Therapieentscheidung in der Konsolidierungstherapie „anhand patientenindividueller Faktoren, insbesondere unter Einbeziehung der Subform der AML, des Allgemeinzustandes, des FLT3-Mutationsstatus und der Komorbidität der Personen getroffen werden“ [1]. Für die Wahl einer therapeutischen Gesamtstrategie und der jeweils passendsten Dosierungsschemata sei auf die jeweilige FI und die entsprechenden Leitlinien verwiesen. Aufgrund des patientenindividuellen Charakters der Therapien lassen sich die Kosten nicht eindeutig beziffern. Insgesamt ist daher festzuhalten, dass die tatsächlich anfallenden Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind und die Berechnung der Kosten im vorliegenden Dossier daher Annahmen (siehe Abschnitte 3.3.1.1 und 3.3.1.2) unterliegen.

Basierend auf der vom G-BA definierten zVT (siehe 3.1.1) werden beispielhaft die Kosten derjenigen therapeutischen Gesamtstrategien hergeleitet und ausführlich dargestellt, welche die Kostenuntergrenze (siehe Abschnitt 3.3.1.2.1) und die Kostenobergrenze (siehe Abschnitt 3.3.1.2.2) der herangezogenen therapeutischen Gesamtstrategien abbilden. Zudem werden für alle herangezogenen therapeutischen Gesamtstrategien, deren Kosten innerhalb der Spanne liegen, sowohl die Kosten für das erste Behandlungsjahr als auch die Gesamtkosten berechnet [2] und in Tabelle 3-23 ausgewiesen.

3.3.1.1 Zu bewertendes Arzneimittel: Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie

3.3.1.1.1 Induktionstherapie

Die Behandlung mit Midostaurin erfolgt 2x täglich oral an den Tagen 8-21 des Zyklus (Tagesdosis: 100 mg) [3–5]. Somit ergibt sich eine Behandlungsdauer von 14 Tagen je Zyklus.

Die Behandlung mit Cytarabin erfolgt i. v. kontinuierlich an den Tagen 1-7 des Zyklus (Tagesdosis: 200 mg/m² Körperoberfläche (KOF)) [4, 5]. Somit ergibt sich eine Behandlungsdauer von 7 Tagen je Zyklus.

Die Behandlung mit Daunorubicin erfolgt i. v. 1x täglich an den Tagen 1-3 des Zyklus (Tagesdosis: 60 mg/m² KOF) [4, 5]. Somit ergibt sich eine Behandlungsdauer von 3 Tagen je Zyklus.

Für die Anzahl der Zyklen wurde die Annahme getroffen, dass die Behandlung in der Induktionsphase für jeweils bis zu zwei Zyklen erfolgt [5]. Nachdem in der **RATIFY**-Studie in der Induktionsphase ein neuer Zyklus ab Tag 24 begonnen werden konnte [5], wurde für die Berechnung der Kosten zudem die Annahme getroffen, dass der zweite Zyklus jeweils nach 24 Tagen beginnt.

3.3.1.1.2 Konsolidierungstherapie

Die Behandlung mit Midostaurin erfolgt 2x täglich oral an den Tagen 8-21 des Zyklus (Tagesdosis: 100 mg) [3–5]. Somit ergibt sich eine Behandlungsdauer von 14 Tagen je Zyklus.

Die Behandlung mit Cytarabin erfolgt i. v. 2x täglich an den Tagen 1, 3, 5 des Zyklus (Tagesdosis: 6.000 mg/m² KOF) [4, 5]. Somit ergibt sich eine Behandlungsdauer von 3 Tagen je Zyklus. Gemäß FI zur „Hohen Dosierung“ sollte eine maximale Behandlungsdosis von 36 g/m² nicht überschritten werden [6].

Für die Anzahl der Zyklen wurde die Annahme getroffen, dass die Behandlung in der Konsolidierungsphase für jeweils vier Zyklen erfolgt [5]. Nachdem in der **RATIFY**-Studie in der Konsolidierungsphase ein neuer Zyklus frühestens vier Wochen nach Beginn des vorherigen Zyklus begonnen werden konnte [5] wurde für die Berechnung der Kosten zudem die Annahme getroffen, dass ein neuer Zyklus jeweils an Tag 29 beginnt; diese Annahme wurde auch für den Beginn des ersten Konsolidierungszyklus festgelegt.

3.3.1.1.3 Erhaltungstherapie

Die Behandlung mit Midostaurin erfolgt 2x täglich oral in Zyklen von 28 Tagen an den Tagen 1-28 (Tagesdosis: 100 mg) bis zum Rezidiv oder bis zu 12 Zyklen [3, 5]. Somit ergibt sich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen je Zyklus.

Für die Anzahl der Zyklen wurde die Annahme getroffen, dass die Behandlung in der Erhaltungstherapie für jeweils bis zu 12 Zyklen erfolgt [3, 5]. Nachdem in der **RATIFY**-Studie mit der Erhaltungstherapie frühestens 14 Tage nach der letzten Dosis der Konsolidierungstherapie begonnen werden konnte [5], wurde dieses Zeitintervall ebenso als Annahme für die Berechnung der Kosten zugrunde gelegt. Die Darstellung einer möglichen Verteilung über die Behandlungsjahre erfolgt in Tabelle 3-14.

3.3.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Nutzenbewertung von Midostaurin ist im vorliegenden AWG der FLT3-mutierten AML als eine besonders gelagerte Fallkonstellation anzusehen (siehe Abschnitt 3.1.1). Aufgrund des in Abschnitt 3.1.1 dargestellten Sachverhalts käme als zVT für einen direkten Vergleich lediglich ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, in diesem Fall Midostaurin, in Betracht. Nachdem ein Vergleich identischer Therapien nicht sinnvoll ist, wird für die Darstellung der Kosten die vom G-BA definierte zVT (siehe 3.1.1) herangezogen und basierend auf diesen therapeutische Gesamtstrategien bestehend aus Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie dargestellt. Die Kosten wurden basierend auf Therapieelementen für die einzelnen Phasen berechnet.

Wie oben beschrieben, werden nachfolgend beispielhaft die therapeutischen Gesamtstrategien dargestellt, welche die Kostenunter- und Kostenobergrenze der herangezogenen therapeutischen Gesamtstrategien abbilden. Die Kostenuntergrenze stellt hierbei Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin zur Induktion und einer allogenen SZT zur Konsolidierung und anschließendem beobachtenden Abwarten zur Erhaltungstherapie dar. Die Kostenobergrenze stellt hierbei Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) zur Induktion und zur Konsolidierung und anschließender Gabe von oralem Azacitidin zur Erhaltungstherapie die Kostenobergrenze dar. Zudem werden für alle herangezogenen therapeutischen Gesamtstrategien, deren Kosten innerhalb der Spanne liegen, sowohl die Kosten für das erste Behandlungsjahr als auch die Gesamtkosten berechnet [2] und in Tabelle 3-23 ausgewiesen.

3.3.1.2.1 Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin zur Induktion und einer allogenen Stammzelltransplantation zur Konsolidierung und anschließend beobachtendes Abwarten zur Erhaltungstherapie

3.3.1.2.1.1 Induktionstherapie

Die Behandlung mit Cytarabin erfolgt i. v. kontinuierlich an den Tagen 1-7 des Zyklus (Tagesdosis: 200 mg/m² KOF) [4, 5]. Somit ergibt sich eine Behandlungsdauer von 7 Tagen je Zyklus.

Die Behandlung mit Daunorubicin erfolgt i. v. 1x täglich an den Tagen 1-3 des Zyklus (Tagesdosis: 60 mg/m² KOF) [4, 5]. Somit ergibt sich eine Behandlungsdauer von 3 Tagen je Zyklus.

Für eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Therapieregimen wurde für die Anzahl der Zyklen ebenso die Annahme getroffen, dass die Behandlung in der Induktionsphase für jeweils bis zu zwei Zyklen erfolgt [5]. Nachdem in der **RATIFY**-Studie in der Induktionsphase ein neuer Zyklus ab Tag 24 begonnen werden konnte [5] wurde für die Berechnung der Kosten zudem ebenso die Annahme getroffen, dass der zweite Zyklus jeweils nach 24 Tagen beginnt.

3.3.1.2.1.2 Konsolidierungstherapie

Bei einer allogenen SZT wird von einer primär einmaligen Behandlung ausgegangen.

Für die Berechnung der Kosten wurde die Annahme getroffen, dass vor dem Beginn der Konditionierung eine Pause eingehalten wird, welche dem Zeitraum zwischen zwei Induktionstherapien entspricht. Zudem wurde die Annahme getroffen, dass die Zeit von Beginn der Konditionierung bis zur allogenen SZT einen Zeitraum von jeweils acht Tage umfasst [7].

3.3.1.2.1.3 Erhaltungstherapie

Beim beobachtenden Abwarten wird patientenindividuell unterschiedlich behandelt.

3.3.1.2.2 Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) zur Induktion und zur Konsolidierung und anschließend orales Azacitidin zur Erhaltungstherapie

3.3.1.2.2.1 Induktionstherapie

Die Behandlung mit Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) erfolgt i. v. 1x täglich bis zu 2 Induktionszyklen – im 1. Zyklus an den Tagen 1, 3, 5 und im 2. Zyklus an den Tagen 1 und 3 (Tagesdosis: 44 mg/100 mg/m² KOF) [8]. Somit ergibt sich eine Behandlungsdauer von 3 Tagen im 1. Zyklus und von 2 Tagen im 2. Zyklus.

Für eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Therapieregimen wurde für die Anzahl der Zyklen ebenso die Annahme getroffen, dass die Behandlung in der Induktionsphase für jeweils bis zu zwei Zyklen erfolgt. Zudem wurde die Annahme getroffen, dass der zweite Zyklus – ebenso wie bei der Darstellung der Kosten für die Induktionstherapie von Midostaurin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin – jeweils nach 24 Tagen beginnt.

3.3.1.2.2.2 Konsolidierungstherapie

Die Behandlung mit Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) erfolgt i. v. 1x täglich in Zyklen an den Tagen 1 und 3 (Tagesdosis: 29 mg/65 mg/m² KOF) bis zu einem Maximum von 2 Konsolidierungszyklen [8]. Somit ergibt sich eine Behandlungsdauer von 2 Tagen je Zyklus.

Gemäß FI sollte der erste Konsolidierungszyklus fünf bis acht Wochen nach Beginn der letzten Induktion mit Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) angewendet werden [8]. Eine weitere Konsolidierung kann bei Patienten, die innerhalb von fünf bis acht Wochen nach Start der ersten Konsolidierung keine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigen, anschließend durchgeführt werden. Voraussetzung für eine Konsolidierungstherapie mit Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) ist, dass bereits in der Induktionstherapie mit Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) therapiert wurde [8]. Für die Berechnung der Kosten wurde die Annahme getroffen, dass ein neuer Zyklus jeweils fünf Wochen nach Beginn des letzten Zyklus beginnt. Für eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Therapieregimen wurde für die Anzahl der Zyklen die Annahme getroffen, dass die Behandlung in der Konsolidierungsphase für jeweils zwei Zyklen erfolgt.

3.3.1.2.2.3 Erhaltungstherapie

Die Behandlung mit oralem Azacitidin erfolgt als 1x tägliche orale Gabe in Zyklen von 28 Tagen an den Tagen 1-14 (Tagesdosis: 300 mg) [9]. Somit ergibt sich eine Behandlungsdauer von 14 Tagen je Zyklus. Die Gabe von oralem Azacitidin ist für Patienten indiziert, „die nicht für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) geeignet sind, einschließlich derer, die sich dagegen entschieden haben“ [9].

Für eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen therapeutischen Gesamtstrategien (siehe Tabelle 3-23) wurde die Annahme getroffen, dass die Gabe von oralem Azacitidin, ebenso wie die Gabe von Sorafenib², jeweils über zwei Jahre erfolgt (gerundet auf 26 Zyklen (entspricht 364 Behandlungstagen)). Zudem wurde die Annahme getroffen, dass die

² Sorafenib ist nicht im AWG zugelassen [10]. Die Anwendung im AWG erfolgt off-label. Eine Sorafenib-Erhaltung wird bei Patienten nach allogener Transplantation außerhalb der Zulassung, nach Transplantation beginnend zwischen Tag +60 und +100, über zwei Jahre empfohlen [11].

Erhaltungstherapie mit oralem Azacitidin nach dem jeweils vollendeten Konsolidierungszyklus (inkl. behandlungsfreies Intervall), beginnt. Die Darstellung einer möglichen Verteilung über die Behandlungsjahre erfolgt in Tabelle 3-14.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel^b			
Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie			
Induktionstherapie			
Midostaurin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine FLT3-Mutation aufweisen und für eine Standard-Chemotherapie geeignet sind	oral 2x täglich 50 mg an den Tagen 8-21 je Zyklus (Tagesdosis: 100 mg)	14-28
Cytarabin	siehe oben	i. v. kontinuierlich an den Tagen 1-7 je Zyklus (Tagesdosis: 200 mg/m ² KOF)	7-14
Daunorubicin	siehe oben	i. v. 1x täglich an den Tagen 1-3 je Zyklus (Tagesdosis: 60 mg/m ² KOF)	3-6
Konsolidierungstherapie			
Midostaurin	siehe oben	oral 2x täglich 50 mg an den Tagen 8-21 je Zyklus (Tagesdosis: 100 mg)	56

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Cytarabin	siehe oben	i. v. 2x täglich 3.000 mg/m ² KOF an den Tagen 1,3,5 je Zyklus (Tagesdosis: 6.000 mg/m ² KOF)	12
Erhaltungstherapie			
Midostaurin	siehe oben	oral 2x täglich 50 mg an den Tagen 1- 28 je Zyklus (Tagesdosis: 100 mg)	Behandlungstage gesamt: 28 - 336 Behandlungstage aufgeteilt nach Behandlungsjahren (bei einem Induktionszyklus): Jahr 1: 28 - 218 Jahr 2: 0 - 118 Behandlungstage aufgeteilt nach Behandlungsjahren (bei zwei Induktionszyklen): Jahr 1: 28 - 194 Jahr 2: 0 - 142
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b			
Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin zur Induktion und einer allogenen Stammzelltransplantation zur Konsolidierung und anschließend beobachtendes Abwarten zur Erhaltungstherapie			
Induktionstherapie			
Cytarabin	siehe oben	i. v. kontinuierlich an den Tagen 1-7 je Zyklus (Tagesdosis: 200 mg/m ² KOF)	7 - 14
Daunorubicin	siehe oben	i. v. 1x täglich an den Tagen 1-3 je Zyklus (Tagesdosis: 60 mg/m ² KOF)	3 - 6
Konsolidierungstherapie			
Allogene Stammzelltransplantation	siehe oben	Patientenindividuelle Infusion allogener Stammzellen	1
Erhaltungstherapie			
Beobachtendes Abwarten	siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) zur Induktion und zur Konsolidierung und anschließend orales Azacitidin zur Erhaltungstherapie			
Induktionstherapie			

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	siehe oben	i. v. 1x täglich an den Tagen 1, 3, 5 im 1. Zyklus bzw. an den Tagen 1 und 3 im 2. Zyklus (Tagesdosis: 44 mg/100 mg/m ² KOF)	3 – 5
Konsolidierungstherapie			
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	siehe oben	i. v. 1x täglich an den Tagen 1 und 3 je Zyklus (Tagesdosis: 29 mg/65mg/m ² KOF)	4
Erhaltungstherapie			
Orales Azacitidin	siehe oben	1x tägliche orale Gabe an den Tagen 1-14 je Zyklus (Tagesdosis: 300 mg)	Behandlungstage gesamt: 364 Behandlungstage aufgeteilt nach Behandlungsjahren (ein Induktionszyklus; Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)): Jahr 1: 134 Jahr 2: 183 Jahr 3: 47 Behandlungstage aufgeteilt nach Behandlungsjahren (zwei Induktionszyklen; Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)): Jahr 1: 124 Jahr 2: 183 Jahr 3: 57
<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: Informationen zu einzelnen Patientengruppen und dem Zulassungsstatus können den Leitlinien und den Fachinformationen entnommen werden.</p> <p>b: Die Rationale zu den Angaben und weitere Informationen sind dem Fließtext zu entnehmen. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel^b				
Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie				
Induktionstherapie				
Midostaurin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine FLT3-Mutation aufweisen und für eine Standard-Chemotherapie geeignet sind	14 - 28	50 mg 2x täglich (für 50 mg: 2 Weichkapseln zu 25 mg)	56 - 112 Weichkapseln zu 25 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cytarabin	siehe oben	7 - 14	200 mg/m ² KOF (für 1,90 m ² = 380 mg: 1 DFL zu 1.000 mg)	7 - 14 DFL zu 1.000 mg
Daunorubicin	siehe oben	3 - 6	60 mg/m ² KOF (für 1,90 m ² = 114 mg: 6 DFL zu 20 mg)	18 - 36 DFL zu 20 mg
Konsolidierungstherapie				
Midostaurin	siehe oben	56	50 mg 2x täglich (für 50 mg: 2 Weichkapseln zu 25 mg)	224 Weichkapseln zu 25 mg
Cytarabin	siehe oben	12	3.000 mg/m ² KOF 2x täglich (für 1,90 m ² = 5.700 mg: 3 DFL zu 2.000 mg)	72 DFL zu 2.000 mg
Erhaltungstherapie				
Midostaurin	siehe oben	Behandlungstage gesamt: 28 - 336 Behandlungstage aufgeteilt nach Behandlungsjahren (bei einem Induktionszyklus): Jahr 1:	50 mg 2x täglich (für 50 mg: 2 Weichkapseln zu 25 mg)	Verbrauch gesamt: 112 - 1.344 Weichkapseln zu 25 mg Verbrauch aufgeteilt nach Behandlungsjahren (bei einem Induktionszyklus): Jahr 1: 112 - 872

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		28 - 218		Weichkapseln zu 25 mg
		Jahr 2: 0 - 118 Behandlungstage aufgeteilt nach Behandlungsjahren (bei zwei Induktionszyklen): Jahr 1: 28 - 194 Jahr 2: 0 - 142		Jahr 2: 0 - 472 Weichkapseln zu 25 mg Verbrauch aufgeteilt nach Behandlungsjahren (bei zwei Induktionszyklen): Jahr 1: 112 - 776 Weichkapseln zu 25 mg Jahr 2: 0 - 568 Weichkapseln zu 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b				
Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin zur Induktion und einer allogenen Stammzelltransplantation zur Konsolidierung und anschließend beobachtendes Abwarten zur Erhaltungstherapie				
Induktionstherapie				
Cytarabin	siehe oben	7 - 14	200 mg/m ² KOF (für 1,90 m ² = 380 mg: 1 DFL zu 1.000 mg)	7 - 14 DFL zu 1.000 mg
Daunorubicin	siehe oben	3 - 6	60 mg/m ² KOF (für 1,90 m ² = 114 mg: 6 DFL zu 20 mg)	18 - 36 DFL zu 20 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Konsolidierungstherapie				
Allogene Stammzelltransplantation	siehe oben	1	patientenindividuelle Infusion allogener Stammzellen	patientenindividuelle Infusion allogener Stammzellen
Erhaltungstherapie				
Beobachtendes Abwarten	siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) zur Induktion und zur Konsolidierung und anschließend orales Azacitidin zur Erhaltungstherapie				
Induktionstherapie				
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	siehe oben	3 - 5	44 mg/100 mg/m ² KOF (für 1,90 m ² = 83,6 mg/ 190 mg : 2 DFL zu 44 mg/100 mg)	6 - 10 DFL zu 44 mg/100 mg
Konsolidierungstherapie				
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	siehe oben	4	29 mg/65 mg/m ² KOF (für 1,90 m ² = 55,1 mg/ 123,5 mg : 2 DFL zu 44 mg/100 mg)	8 DFL zu 44 mg/100 mg
Erhaltungstherapie				
Orales Azacitidin	siehe oben	Behandlungstage gesamt: 364 Tage Behandlungstage aufgeteilt nach Behandlungsjahren	300 mg (1 Filmtablette zu 300 mg)	Verbrauch gesamt: 364 Filmtabletten zu 300 mg Aufgeteilt nach Behandlungsjahren

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		(bei einem Induktionszyklus)		(bei einem Induktionszyklus):
		<p>Jahr 1: 134</p> <p>Jahr 2: 183</p> <p>Jahr 3: 47</p> <p>Behandlungstage aufgeteilt nach Behandlungsjahren (bei einem Induktionszyklus mit Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)):</p> <p>Jahr 1: 124</p> <p>Jahr 2: 183</p> <p>Jahr 3: 57</p>		<p>Jahr 1: 134 Filmtabletten zu 300 mg</p> <p>Jahr 2: 183 Filmtabletten zu 300 mg</p> <p>Jahr 3: 47 Filmtabletten zu 300 mg</p> <p>Aufgeteilt nach Behandlungsjahren (bei zwei Induktionszyklen):</p> <p>Jahr 1: 124 Filmtabletten zu 300 mg</p> <p>Jahr 2: 183 Filmtabletten zu 300 mg</p> <p>Jahr 3: 57 Filmtabletten zu 300 mg</p>
<p>a: Informationen zu einzelnen Patientengruppen und dem Zulassungsstatus können den Leitlinien und den Fachinformationen entnommen werden.</p> <p>b: Die Rationale zu den Angaben und weitere Informationen sind dem Fließtext zu entnehmen.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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

Der Verbrauch von Wirkstoffen, deren Dosierung sich auf die KOF bezieht, wurde anhand der Du-Bois-Formel für die erwachsene deutsche Bevölkerung wie folgt ermittelt [Du Bois]:

$$\text{KOF [m}^2\text{]} = (\text{Körpergewicht}^{0,425} \text{ [kg]} * \text{Körpergröße}^{0,725} \text{ [cm]} * 71,84 \text{ [m}^2\text{/kg * cm]}) / 10.000.$$

Laut Mikrozensus 2017 beträgt das durchschnittliche Körpergewicht der Bevölkerung von Deutschland (18 Jahre oder älter) 77 kg und die durchschnittliche Größe 1,72 m [12]. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,90 m².

Die Dauer der Erhaltungstherapie in den verschiedenen Behandlungsjahren und somit auch der entsprechende Jahresverbrauch ist abhängig von der Länge der jeweiligen Induktions- und Konsolidierungstherapie. Der entsprechende Jahresverbrauch wird daher abhängig von der Länge der jeweiligen Induktions- und Konsolidierungstherapie und ebenfalls pro Patient und pro Behandlungsjahr dargestellt. In jedem Behandlungsjahr werden die minimal/maximal möglichen Behandlungstage pro Patient und pro Jahr für die herangezogenen therapeutischen Gesamtstrategien mit einer Spanne berücksichtigt.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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		
Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie		
Induktionstherapie		
Midostaurin	15.991,76 € (25 mg Weichkapseln; 4x28 Stück)	14.429,76 € [2,00 € ^a ; 1.560 € ^b]
Cytarabin	44,21 € (100 mg/mL 1.000 mg Injektions-/Infusionslösung; 1 Stück)	40,65 € [2,00 € ^a ; 1,56 € ^b]
Daunorubicin	46,11 € (20 mg Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung; 1 Stück)	34,44 € [2,00 € ^a ; 9,67 € ^b]
Konsolidierungstherapie		
Midostaurin	15.991,76€ (25 mg Weichkapseln; 4x28 Stück)	14.429,76€ [2,00 € ^a ; 1.560 € ^b]
Cytarabin	77,06 € (100 mg/mL 2.000 mg Injektions-/Infusionslösung; 1 Stück)	71,94 € [2,00 € ^a ; 3,12 ^b]
Erhaltungstherapie		
Midostaurin	15.991,76 € (25 mg Weichkapseln; 4x28 Stück)	14.429,76 € [2,00 € ^a ; 1.560 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin zur Induktion und einer allogenen Stammzelltransplantation zur Konsolidierung und anschließend beobachtendes Abwarten zur Erhaltungstherapie		
Induktionstherapie		
Cytarabin	44,21 € (100 mg/mL 1.000 mg Injektions-/Infusionslösung; 1 Stück)	40,65 € [2,00 € ^a ; 1,56 € ^b]
Daunorubicin	46,11 € (20 mg Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung; 1 Stück)	34,44 € [2,00 € ^a ; 9,67 € ^b]
Konsolidierungstherapie		
Allogene Stammzelltransplantation		61.626,37 € - 149.605,85 € ^c

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Erhaltungstherapie		
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) zur Induktion und zur Konsolidierung und anschließend orales Azacitidin zur Erhaltungstherapie		
Induktionstherapie		
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	6.370,01 € (44 mg/100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück)	5.750,01 € [2,00 € ^a ; 618,00 ^b]
Konsolidierungstherapie		
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	6.370,01 € (44 mg/100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück)	5.750,01 € [2,00 € ^a ; 618,00 ^b]
Erhaltungstherapie		
Orales Azacitidin	17.619,24€ (300 mg Filmtabletten; 14 Stück)	15.897,90 € [2,00 € ^a ; 1.719,34 ^b]
a: Rabatt nach § 130 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V c: Informationen zur Herleitung der Kosten der allogenen Stammzelltransplantation sind dem Fließtext zu entnehmen. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Stand Lauer-Taxe: 01.09.2023		

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

Medikamentöse Therapien

In Tabelle 3-16 sind die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen angegeben und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Mehrfachpackungen, Re- und Parallel-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Es wurden jeweils die aktuellen Apothekenabgabepreise entsprechend der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.09.2023 berücksichtigt [13].

Zur Ermittlung der Kosten wurden, sofern zutreffend, folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis berücksichtigt:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 und 1a SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1, 1a und 1b SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V.

Die für die jeweiligen Packungen in Tabelle 3-16 angegebenen „Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro“ entsprechen somit immer der Perspektive der GKV. Die Kosten zur allogenen SZT werden im Folgenden dargestellt.

Allogene Stammzelltransplantation

Im Rahmen einer allogenen SZT entstehen für die Einmalbehandlung die Kosten für die Spendersuche, die Stammzellentnahme, den Bezug von Stammzellen und die SZT. Die Kosten für die einzelnen Positionen sind nachfolgend aufgeführt.

Spendersuche (Suchpauschale)

Für die Suche nach einem geeigneten Spender wird ein Pauschalbetrag in Höhe von 6.600,00 € angesetzt [14].

Stammzellenentnahme (Stammzellenspende) und Bezug von Stammzellen (Fremdbezug)

Gemäß aktuell gültigem aG-DRG Fallpauschalenkatalog werden für die Stammzellenentnahme nach Z42Z (Stammzellentnahme bei Fremdspender) krankenhaushausindividuelle Entgelte nach § 6 Abs. 1 Satz 1 des Krankenhausentgeltgesetzes vereinbart. Für den Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen können zudem die folgenden krankenhaushausindividuellen Zusatzentgelte abgerechnet werden:

- ZE23-035A (Deutschland),
- ZE23-035B (Europa, ohne Deutschland),
- ZE23-035C (außerhalb Europas)

Beispielhafte vereinbarte Entgelte für die Stammzellentnahme und dem Bezug von Stammzellen sind Tabelle 3-17 zu entnehmen.

Tabelle 3-17: Entgelte für die Stammzellentnahme und dem Bezug von Stammzellen

Zusatzentgelt	Uniklinik Ulm	Charité	Uniklinik Bonn
Stammzellenspende			
Z42Z	4.149,54 €	2.754,00 €	4.418,52 €
Alternativ Fremdbezug von Stammzellen			
ZE23-035A	13.701,50 €	12.581,00 €	13.500,00 €
ZE23-035B	21.339,58 €	19.067,00 €	21.284,42 €
ZE23-035C	33.435,75 €	32.371,00 €	30.994,98 €
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Stammzelltransplantation

Die Kosten für die Transfusion von Stammzellen variieren je nach Bewertungshöhe der zutreffenden und heranzuziehenden DRG. Die Gesamtkosten pro Fall wurden aus der Summe der DRG-Kosten und den Pflegekosten errechnet, wobei sich die Kosten der DRG aus dem Produkt des Bewertungsrelation bei Hauptabteilung und des Basisfallwerts errechnen. Die Pflegekosten werden aus dem Produkt der Pflegeerlösbewertungsrelation, der mittleren Verweildauer und dem Pflegeentgeltwert errechnet. Der Bundesbasisfallwert beträgt im Jahr 2023 4.000,71 € und der Pflegeentgeltwert 230,00 € [15, 16].

Im vorliegenden Fall sind die Kosten der beiden DRG A04C, A04D und A04E relevant:

- A04C:
 - Bewertungsrelation bei Hauptabteilung: 18,386
 - Pflegeerlös Bewertungsrelation/Tag: 2,9267
 - Mittlere Verweildauer (Tage): 53,5
 - DRG Kosten: 73.557,05 €
 - Pflegekosten: 36.013,04 €
 - Gesamtkosten der DRG: 109.570,10 €

- A04D:
 - Bewertungsrelation bei Hauptabteilung: 10,474
 - Pflegeerlös Bewertungsrelation/Tag: 1,9577
 - Mittlere Verweildauer (Tage): 38,5
 - DRG Kosten: 41.903,44 €
 - Pflegekosten: 17.335,43 €
 - Gesamtkosten der DRG: 59.238,87 €

- A04E:
 - Bewertungsrelation bei Hauptabteilung: 9,226
 - Pflegeerlös Bewertungsrelation/Tag: 1,9083
 - Mittlere Verweildauer (Tage): 35
 - DRG Kosten: 36.910,55 €
 - Pflegekosten: 15.361,82 €
 - Gesamtkosten der DRG: 52.272,37 €

Somit ergibt sich eine Spanne aus 52.272,37 € - 109.570,10 € für die DRGs zur Transfusion von Stammzellen.

In der Gesamtsicht ergeben sich daher pro Patient bzw. pro Jahr für eine allogene SZT Therapiekosten zwischen 61.626,37 € - 149.605,85 €.

Kosten für sonstige GKV-Leistungen

Zusätzlich sind Kosten für die Herstellung einer Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung zu berücksichtigen (Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie					
Induktionstherapie					
Midostaurin	-	-	-	-	-
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	7	1-2	700 € - 1.400 €
Daunorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	1-2	300 € - 600 €
Konsolidierungstherapie					
Midostaurin	-	-	-	-	-
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	4	1.200 €
Erhaltungstherapie					
Midostaurin	-	-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin zur Induktion und einer allogenen Stammzelltransplantation zur Konsolidierung und anschließend beobachtendes Abwarten zur Erhaltungstherapie					
Induktionstherapie					
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	7	7-14	700 € - 1.400 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Daunorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3-6	300 € - 600 €
Konsolidierungstherapie					
Allogene Stammzelltransplantation	-	-	-	-	-
Erhaltungstherapie					
Beobachtendes Abwarten	-	-	-	-	-
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) zur Induktion und zur Konsolidierung und anschließend orales Azacitidin zur Erhaltungstherapie					
Induktionstherapie					
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3 Tage im Zyklus 1 2 Tage im Zyklus 2	3-5	300 € - 500 €
Konsolidierungstherapie					
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	4	400 €
Erhaltungstherapie					
Orales Azacitidin	-	-	-	-	-
<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>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert.

In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der FI in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der

entsprechende pauschale Zuschlag von 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe abgebildet [17].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. 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 Fachinformation 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 Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	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				
Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	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
Induktionstherapie				
Midostaurin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine FLT3-Mutation aufweisen und für eine Standard-Chemotherapie geeignet sind	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Cytarabin	siehe oben	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Daunorubicin	siehe oben	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Konsolidierungstherapie				
Midostaurin	siehe oben	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Cytarabin	siehe oben	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Erhaltungstherapie				
Midostaurin	siehe oben	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin zur Induktion und einer allogenen Stammzelltransplantation zur Konsolidierung und anschließend beobachtendes Abwarten zur Erhaltungstherapie				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Induktionstherapie				
Cytarabin	siehe oben	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Daunorubicin	siehe oben	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Konsolidierungstherapie				
Cytarabin	siehe oben	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Erhaltungstherapie				
Allogene Stammzelltransplantation	siehe oben	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) zur Induktion und zur Konsolidierung und anschließend orales Azacitidin zur Erhaltungstherapie				
Induktionstherapie				
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	siehe oben	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Konsolidierungstherapie				
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	siehe oben	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	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
Erhaltungstherapie				
Orales Azacitidin	siehe oben	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
a: Informationen zu einzelnen Patientengruppen und dem Zulassungsstatus können den Leitlinien und den Fachinformationen entnommen werden. 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 Spruchpraxis des G-BA werden ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, nicht abgebildet [18].

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
-	-
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich

notwendige GKV-Leistungen je Einheit) 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)

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
-	-	-	-
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel^b					
Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie					
Induktionstherapie					
Midostaurin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine FLT3-Mutation aufweisen und für eine Standard-Chemotherapie geeignet sind	7.214,88 € - 14.429,76 €	-	-	7.214,88 € - 14.429,76 €
Cytarabin	siehe oben	284,55 € - 569,10 €	-	700 € - 1.400 €	984,55 € - 1.969,10 €
Daunorubicin	siehe oben	619,92 € - 1.239,84 €	-	300 € - 600 €	919,92 € - 1.839,84 €
Gesamt					9.119,35 € - 18.238,70 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Konsolidierungstherapie					
Midostaurin	siehe oben	28.859,52 €	-	-	28.859,52 €
Cytarabin	siehe oben	5.179,68 €	-	1.200 €	6.379,68 €
Gesamt					35.239,20 €
Erhaltungstherapie					
Midostaurin	siehe oben	Kosten aufgeteilt nach Behandlungsjahren – bei einem Zyklus in der Induktionstherapie: Jahr 1: 14.429,76 € - 112.345,99 € Jahr 2: 0,00 € - 60.811,13 € Kosten aufgeteilt nach Behandlungsjahren – bei zwei Zyklen in der Induktionstherapie: Jahr 1: 14.429,76 € - 99.977,62 € Jahr 2: 0,00 € - 73.179,50 €			Kosten aufgeteilt nach Behandlungsjahren – bei einem Zyklus in der Induktionstherapie: Jahr 1: 14.429,76 € - 112.345,99 € Jahr 2: 0,00 € - 60.811,13 € Kosten aufgeteilt nach Behandlungsjahren – bei zwei Zyklen in der Induktionstherapie: Jahr 1: 14.429,76 € - 99.977,62 € Jahr 2: 0,00 € - 73.179,50 €
Gesamt					14.429,76 € - 173.157,12 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 1. Behandlungsjahr					58.788,31 € - 156.704,54 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 2. Behandlungsjahr					0,00 € - 73.179,29 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie über den gesamten Behandlungszeitraum					58.788,31 € - 226.635,02 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b					
Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin zur Induktion und einer allogenen Stammzelltransplantation zur Konsolidierung und anschließend beobachtendes Abwarten zur Erhaltungstherapie					
Induktionstherapie					
Cytarabin	siehe oben	284,55 € - 569,10 €	-	700 € - 1.400 €	984,55 € - 1.969,10 €
Daunorubicin	siehe oben	619,92 € - 1.239,84 €	-	300 € - 600 €	919,92 € - 1.839,84 €
Gesamt					1.904,47 € - 3.808,94 €
Konsolidierungstherapie					
Allogene Stammzelltransplantation	siehe oben	61.626,37 € - 149.605,85 €	-	-	61.626,37 € - 149.605,85 €
Erhaltungstherapie					
Beobachtendes Abwarten	siehe oben	-	-	-	-
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 1. Behandlungsjahr					63.530,84 € - 153.414,79 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 2. Behandlungsjahr					0 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 3. Behandlungsjahr					0 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie über den gesamten Behandlungszeitraum					63.530,84 € - 153.414,79 €
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) zur Induktion und zur Konsolidierung und anschließend orales Azacitidin zur Erhaltungstherapie					
Induktionstherapie					
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	siehe oben	34.500,06 € - 57.500,10 €	-	300 € - 500 €	34.800,06 € - 58.000,10 €
Konsolidierungstherapie					
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	siehe oben	46.000,08 €	-	400 €	46.400,08 €
Erhaltungstherapie					

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Orales Azacitidin	siehe oben	Kosten aufgeteilt nach Behandlungsjahren – bei einem Zyklus in der Induktionstherapie: Jahr 1: 152.165,61 € Jahr 2: 207.808,26 € Jahr 3: 53.371,52 €	-	-	Kosten aufgeteilt nach Behandlungsjahren – bei einem Zyklus in der Induktionstherapie: Jahr 1: 152.165,61 € Jahr 2: 207.808,26 € Jahr 3: 53.371,52 €
		Kosten aufgeteilt nach Behandlungsjahren – bei zwei Zyklen in der Induktionstherapie: Jahr 1: 140.809,97 € Jahr 2: 207.808,26 € Jahr 3: 64.727,16 €	-	-	Kosten aufgeteilt nach Behandlungsjahren – bei zwei Zyklen in der Induktionstherapie: Jahr 1: 140.809,97 € Jahr 2: 207.808,26 € Jahr 3: 64.727,16 €
Gesamt					413.345,40 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 1. Behandlungsjahr					233.365,75 € - 245.210,15 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 2. Behandlungsjahr					207.808,26 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 3. Behandlungsjahr					53.371,52 € - 64.727,16 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie über den gesamten Behandlungszeitraum					494.545,54 € - 517.745,58 €
Kostenspanne der therapeutischen Gesamtstrategien für das 1. Behandlungsjahr					63.530,84 € - 245.210,15 €
Kostenspanne der therapeutischen Gesamtstrategien über den gesamten Behandlungszeitraum					63.530,84 € - 517.745,58 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<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: Informationen zu einzelnen Patientengruppen und dem Zulassungsstatus können den Leitlinien und den Fachinformationen entnommen werden.</p> <p>b: Die Rationale zu den Angaben und weitere Informationen sind dem Fließtext zu entnehmen.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für alle herangezogenen therapeutischen Gesamtstrategien der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Therapeutisches Gesamtstrategie^a	Min	Max
Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin (Induktion)/ Allogene Stammzelltransplantation (Konsolidierung)/ Sorafenib (Erhaltung)		
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 1. Behandlungsjahr	68.812,41 €	157.329,14 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie über den gesamten Behandlungszeitraum	129.782,16 €	219.666,11 €
Cytarabin in Kombination mit Idarubicin (Induktion)/ Allogene Stammzelltransplantation (Konsolidierung)/ Sorafenib (Erhaltung)		
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 1. Behandlungsjahr	71.178,19 €	160.448,95 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie über den gesamten Behandlungszeitraum	131.610,69 €	223.323,17 €
Cytarabin in Kombination mit Mitoxantron (Induktion)/ Allogene Stammzelltransplantation (Konsolidierung)/ Sorafenib (Erhaltung)		
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 1. Behandlungsjahr	68.683,54 €	157.607,26 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie über den gesamten Behandlungszeitraum	130.060,28 €	219.537,24 €
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) (Induktion)/ Allogene Stammzelltransplantation (Konsolidierung)/ Sorafenib (Erhaltung)		
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 1. Behandlungsjahr	105.806,09 €	214.543,89 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie über den gesamten Behandlungszeitraum	162.677,75 €	273.857,27 €
Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin (Induktion)/ Allogene Stammzelltransplantation (Konsolidierung)/ Beobachtendes Abwarten (Erhaltung)		
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 1. Behandlungsjahr	63.530,84 € ^b	153.414,79 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie über den gesamten Behandlungszeitraum	63.530,84 € ^b	153.414,79 €
Cytarabin in Kombination mit Idarubicin (Induktion)/ Allogene Stammzelltransplantation (Konsolidierung)/ Beobachtendes Abwarten (Erhaltung)		
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 1. Behandlungsjahr	65.359,37 €	157.071,85 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie über den gesamten Behandlungszeitraum	65.359,37 €	157.071,85 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Therapeutisches Gesamtstrategie^a	Min	Max
Cytarabin in Kombination mit Mitoxantron (Induktion)/ Allogene SZT (Konsolidierung)/ Beobachtendes Abwarten (Erhaltung)		
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 1. Behandlungsjahr	63.808,96 €	153.285,92 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie über den gesamten Behandlungszeitraum	63.808,96 €	153.285,92 €
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) (Induktion)/ Allogene SZT (Konsolidierung)/ Beobachtendes Abwarten (Erhaltung)		
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 1. Behandlungsjahr	96.426,43 €	207.605,95 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie über den gesamten Behandlungszeitraum	96.426,43 €	207.605,95 €
Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin (Induktion)/ Cytarabin (Konsolidierung)/ orales Azacitidin (Erhaltung)		
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 1. Behandlungsjahr	127.151,74 €	136.602,91 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie über den gesamten Behandlungszeitraum	421.629,55 €	423.534,02 €
Cytarabin in Kombination mit Idarubicin (Induktion)/ Cytarabin (Konsolidierung)/ orales Azacitidin (Erhaltung)		
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 1. Behandlungsjahr	130.808,80 €	138.431,44 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie über den gesamten Behandlungszeitraum	423.458,08 €	427.191,08 €
Cytarabin in Kombination mit Mitoxantron (Induktion)/ Cytarabin (Konsolidierung)/ orales Azacitidin (Erhaltung)		
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 1. Behandlungsjahr	127.022,87 €	136.881,03 €
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie über den gesamten Behandlungszeitraum	421.907,67 €	423.405,15 €
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) (Induktion)/ Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) (Konsolidierung)/ orales Azacitidin (Erhaltung)		
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie für das 1. Behandlungsjahr	233.365,75 €	245.210,15 € ^c
Gesamtkosten der therapeutischen Gesamtstrategie über den gesamten Behandlungszeitraum	494.545,54 €	517.745,58 € ^c

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Therapeutisches Gesamtstrategie ^a	Min	Max
<p>a: Zur Rationale für die Darstellung der herangezogenen therapeutischen Gesamtstrategien siehe diesbezügliche Erläuterungen im Fließtext. b: Kostenuntergrenze der herangezogenen therapeutischen Gesamtstrategien c: Kostenobergrenze der herangezogenen therapeutischen Gesamtstrategien Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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.

Durch die Einführung von Midostaurin hat sich die Therapiesituation im vorliegenden AWG, also der Erstlinientherapie von Patienten mit FLT3-mutierter AML, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, dramatisch verändert. Aufgrund der Schwere dieser deterministisch verlaufenden Erkrankung, der nachgewiesenen klinischen Wirksamkeit von Midostaurin [19] und dem Fehlen zugelassener und empfohlener medikamentöser Alternativtherapien, hat sich Midostaurin im deutschen Versorgungsalltag als Therapiestandard fest etabliert und wird in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit Cytarabin zur Konsolidierung von nationalen sowie internationalen Leitlinien empfohlen [4, 11, 20, 21]. Die Leitlinie der DGHO empfiehlt jedoch weiterhin, AML-Patienten vorrangig in Therapiestudien zu behandeln [11]. Es ist daher davon auszugehen, dass ein Teil der für die Behandlung mit Midostaurin in Frage kommenden Patienten in eine klinische Studie eingeschlossen wird.

In der FI von Midostaurin [3] werden Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 (der FI) genannten sonstigen Bestandteile als Kontraindikation für eine Therapie mit Midostaurin angegeben. Es wird angenommen, dass sich hierdurch kein relevanter Einfluss auf den Versorgungsanteil ergibt.

Informationen zu Therapieabbrüchen ergeben sich aus der Zulassungsstudie von Midostaurin im vorliegend betrachteten AWG. In der Studie **RATIFY** (siehe Modul 4) brachen 9,2%³ der mit Midostaurin+Chemotherapie behandelten Patienten die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab.

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

³ Therapieabbruch wegen UE bei Patienten in Zentren außerhalb Nordamerikas

Die Therapie mit Midostaurin erfolgt stationär (für die Induktion und die Konsolidierung) und im weiteren Verlauf ambulant.

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.

Aufgrund der oben genannten unterschiedlichen Einflussfaktoren und des Fehlens entsprechender Daten ist eine belastbare Abschätzung des erwarteten Versorgungsanteils derzeit nicht möglich. Entsprechend können keine belastbaren Aussagen zu sich ändernden Jahrestherapiekosten gemacht werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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.

Alle in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegebenen Quellen wurden gezielt recherchiert. Eine systematische Literaturrecherche erfolgte nicht.

Eine Excel-Datei mit der Berechnung der Kosten der Therapie für die GKV ist hinterlegt [2].

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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-267 / 2022-B-268 (21. Dezember 2022); 2023.
2. Novartis Pharma GmbH. Excel-Tabelle zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV; 2023.
3. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln. Stand: Juni 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021748>, aufgerufen am 20.08.2023.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Acute Myeloid Leukemia. Version 5.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf, aufgerufen am 05.10.2023.
5. Novartis Pharma GmbH. CPKC412A2301 - A Phase 3 randomized, double-blind study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients less than 60 years of age with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML). Clinical Study Report; 5.7.2016.
6. Accord Healthcare GmbH. Fachinformation Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. Stand: Januar 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2022-07/Accord_Fachinformation_Cytarabin.pdf, aufgerufen am 05.10.2023.
7. Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg. Allogene Stammzelltransplantation; 2018. Verfügbar unter: https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/medizinische_klinik/Abteilung_5/docs/patinfo/181211MED_BR_SYB_stammzellen_176_5225_ID5475.pdf, aufgerufen am 05.10.2023.
8. Jazz Pharmaceuticals. Fachinformation Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 05.10.2023.
9. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Onureg® Filmtabletten. Stand: Juni 2021; 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 05.10.2023.
10. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 05.10.2021.
11. Röllig C, Ayuk FA, Braess J, Heuser M, Manz MG, Passweg J et al. Onkopedia Leitlinien - Akute Myeloische Leukämie (AML); 2023. Verfügbar unter:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 29.09.2023.
12. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit- Körpermaße der Bevölkerung - 2017; 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 08.09.2023.
 13. Lauer-Fischer GmbH. Lauer-Taxe® Online 4.0 (Stand: 01.09.2023); 2023. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, aufgerufen am 05.10.2023.
 14. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®). Modul 3A. Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Stand: 22.08.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6193/2022_08_22_Modul3A_Lisocabtagen_maraleucel.pdf, aufgerufen am 05.10.2023.
 15. GKV-Spitzenverband, Verband der Privaten Krankenversicherung e.V., Deutsche Krankenhausgesellschaft e.V. Vereinbarung gemäß § 10 Absatz 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2023.pdf, aufgerufen am 05.10.2023.
 16. Reimbursement Institute. Pflegeentgelt; 2023. Verfügbar unter: <https://reimbursement.institute/glossar/pflegeentgelt/>, aufgerufen am 05.10.2023.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pertuzumab/Trastuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Chemotherapie); 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9339/2023-03-16_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-872_TrG.pdf, aufgerufen am 15.08.2023.
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) vom 5. April 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4916/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_AML_D-319_TrG.pdf, aufgerufen am 05.10.2023.

19. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377(5):454–64. doi: 10.1056/NEJMoa1614359.
20. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140(12):1345–77. doi: 10.1182/blood.2022016867.
21. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(6):697–712. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.018.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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.

Aus der Fachinformation von Midostaurin (Rydapt®) ergeben sich folgende Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung [1].

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Rydapt sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Vor der Einnahme von Midostaurin muss für AML-Patienten eine FLT3-Mutation (als ITD oder in der Tyrosinkinase-Domäne [TKD]) mit einem validierten Test bestätigt werden.

Dosierung

Rydapt sollte zweimal täglich in Abständen von ungefähr 12 Stunden eingenommen werden. Die Kapseln sollten zusammen mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

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

AML

Die empfohlene Dosis von Rydapt beträgt 50 mg oral zweimal täglich.

Rydapt wird an den Tagen 8 bis 21 der Induktions- und Konsolidierungs-Chemotherapiezyklen und anschließend bei Patienten in kompletter Remission jeden Tag als Monotherapie zur Erhaltung bis zum Rezidiv oder bis zu 12 Zyklen von jeweils 28 Tagen gegeben (siehe Abschnitt 4.1). Bei Patienten, die eine HSZT erhalten, sollte Rydapt 48 Stunden vor der Konditionierungstherapie für die SZT abgesetzt werden.

Dosisanpassungen bei AML

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

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

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

[...]

Versäumte Dosis

Wird eine Dosis ausgelassen, sollte der Patient die nächste Dosis zur vorgesehenen Zeit einnehmen.

Kommt es während der Behandlung zum Erbrechen, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis Rydapt einnehmen, sondern die nächste Dosis zur vorgesehenen Zeit einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei Patienten über 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten im Alter von ≥ 60 Jahre sollte Rydapt nur bei Patienten eingesetzt werden, die für eine intensive Induktions-Chemotherapie geeignet sind und einen ausreichenden Performance-Status und keine signifikanten Komorbiditäten aufweisen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist begrenzt und für Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Exposition gegenüber Midostaurin und seinem aktiven Metaboliten CGP62221 ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wesentlich geringer als bei Patienten mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor, um die Notwendigkeit einer Dosisanpassung zu empfehlen.

Akute Promyelozytenleukämie

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

Kinder und Jugendliche

Rydapt sollte nicht in Kombination mit intensiven Kombinationschemotherapien zur Behandlung von AML bei Kindern und Jugendlichen, einschließlich Anthrazyklinen, Fludarabin und Cytarabin, angewendet werden, da das Risiko einer verzögerten hämatologischen Regeneration besteht (wie z. B. einer verlängerten schweren Neutropenie und Thrombozytopenie) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

Rydapt ist zum Einnehmen.

Die Kapseln sollten mit einem Glas Wasser im Ganzen geschluckt werden. Sie dürfen nicht geöffnet, zerkleinert oder gekaut werden, um eine korrekte Dosierung sicherzustellen und den unangenehmen Geschmack des Kapselinhalts zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Gleichzeitige Einnahme von potenten CYP3A4-Induktoren, z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Carbamazepin, Enzalutamid, Phenytoin (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neutropenie und Infektionen

Neutropenie ist bei Patienten aufgetreten, die Rydapt als Monotherapie und in Kombination mit einer Chemotherapie erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8). Schwere Neutropenie (Absolute Neutrophilenzahl (*Absolute neutrophil count*, ANC) $<0,5 \times 10^9/L$) war im Allgemeinen reversibel, wenn Rydapt in den Studien zu ASM, SM-AHN und MCL bis zur Erholung ausgesetzt oder abgesetzt wurde. Die Zahl der weißen Blutkörperchen (*white blood cell counts*, WBCs) sollte regelmäßig überwacht werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung. Bei Patienten, die eine unerklärliche schwere Neutropenie entwickeln, sollte die Behandlung mit Rydapt unterbrochen werden, bis $ANC \geq 1,0 \times 10^9/L$ beträgt, wie in den Tabellen zur Dosisunterbrechung, Reduzierung und Abbruch von Rydapt bei Patienten mit AML oder mit ASM, SM-AHN und MCL empfohlen werden. Die Behandlung mit Rydapt ist bei Patienten abzubrechen, die eine wiederkehrende oder lange anhaltende schwere Neutropenie entwickeln, wenn ein Verdacht auf einen Zusammenhang mit Rydapt besteht (siehe Abschnitt 4.2). Jede aktive schwere Infektion sollte vor Beginn der Rydapt-Monotherapie unter Kontrolle sein. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion, einschließlich jeglicher durch medizinische Geräte verursachter Infektionen, überwacht werden. Wird eine Infektion diagnostiziert, sollte rasch eine geeignete Behandlung eingeleitet und wenn nötig die Behandlung mit Rydapt abgebrochen werden.

Kardiale Dysfunktion

Patienten mit symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Bei den Studien zu ASM, SM-AHN und MCL sind Fälle von kardialer Dysfunktion, wie kongestive Herzinsuffizienz (*congestive heart failure*, CHF) (teilweise mit Todesfolge) und vorübergehende verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), aufgetreten. In der randomisierten AML-Studie wurde kein Unterschied hinsichtlich der CHF zwischen den Behandlungsarmen Rydapt + Chemotherapie und Placebo + Chemotherapie

beobachtet. Bei Risikopatienten sollte Rydapt mit Vorsicht angewendet werden und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, indem die LVEF, falls klinisch indiziert, bestimmt wird (bei Behandlungsbeginn und während der Behandlung).

Eine erhöhte Häufigkeit von QTc-Verlängerung wurde bei mit Midostaurin behandelten Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), wogegen eine mechanistische Erklärung für diese Beobachtung nicht gefunden werden konnte. Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit dem Risiko für eine QTc-Verlängerung (z. B. aufgrund von Begleitmedikationen und/oder Elektrolytstörungen). Messungen der QT-Intervalle mittels Elektrokardogramm (EKG) sollten erwogen werden, wenn Rydapt zusammen mit Arzneimitteln eingenommen wird, die das QT-Intervall verlängern können.

Lungentoxizität

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

Embryofetale Toxizität und Stillzeit

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

Wegen möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen von Rydapt bei Säuglingen, die gestillt werden, dürfen Frauen während der Behandlung mit Rydapt und noch mindestens vier Monate lang nach dem Ende der Behandlung nicht stillen (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

Rydapt sollte nicht in Kombination mit intensiven Kombinationschemotherapien zur Behandlung von AML bei Kindern und Jugendlichen, einschließlich Anthrazyklinen, Fludarabin und Cytarabin, angewendet werden, da das Risiko einer verzögerten hämatologischen Regeneration besteht (wie z. B. einer verlängerten schweren Neutropenie und Thrombozytopenie) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Schwere Nierenfunktionsstörung

Vorsicht ist angebracht, wenn eine Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder mit Nierenerkrankung im Endstadium mit Midostaurin erwogen

wird. Diese Patienten sollten aufmerksam in Hinblick auf Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten, wenn gleichzeitig mit Midostaurin Arzneimittel verschrieben werden, die starke Inhibitoren von CYP3A4 sind, wie, aber nicht beschränkt auf, Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol), bestimmte antivirale Arzneimittel (z. B. Ritonavir), Makrolidantibiotika (z. B. Clarithomycin) und Nefazodon, denn diese können die Plasmakonzentration von Midostaurin erhöhen, vor allem dann, wenn die Behandlung mit Midostaurin (erneut) begonnen wird (siehe Abschnitt 4.5). Alternative Arzneimittel, die kein starkes Potenzial zur Hemmung von CYP3A4 haben, sollten in Betracht gezogen werden. Falls keine zufriedenstellenden therapeutischen Alternativen existieren, sollten die Patienten engmaschig auf Toxizität im Zusammenhang mit Midostaurin überwacht werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Macrogolglycerolhydroxystearat, das Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen kann. Dieses Arzneimittel enthält 666 mg Alkohol (Ethanol) pro 200-mg-Dosis (maximale tägliche Dosis), entsprechend 14 Vol.-% Ethanol. Die Menge in einer 200-mg-Dosis dieses Arzneimittels entspricht 17 mL Bier oder 7 mL Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen. Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Alkoholkranken, Epileptikern oder Leberkranken oder bei Schwangeren und Stillenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Midostaurin wird zu einem großen Teil in der Leber hauptsächlich durch die CYP3A4 Enzyme abgebaut, die durch eine Vielzahl gleichzeitig angewendeter Arzneimittel entweder induziert oder gehemmt werden können.

Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Rydapt

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

Starke CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Rydapt mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Enzalutamid, Phenytoin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Starke CYP3A4-Induktoren verringern die Exposition von Midostaurin und seinen aktiven Metaboliten (CGP52421 und CGP62221). In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg täglich) im Steady State nach einer einzigen 50-mg-Dosis Midostaurin zu einer Verringerung der C_{max} von Midostaurin um durchschnittlich 73% und der Fläche unter

der Kurve (*Area under the curve*, AUC) AUC_{inf} um durchschnittlich 96%. CGP62221 zeigte ein ähnliches Verhaltensmuster. Die mittlere AUC_{last} von CGP52421 verringerte sich um 60%.

Starke CYP3A4-Inhibitoren

Starke CYP3A4-Inhibitoren können die Blutkonzentration von Midostaurin erhöhen. In einer Studie mit 36 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol im Steady State mit einer einzigen 50-mg-Dosis Midostaurin zu einer signifikanten Erhöhung der Midostaurin-Exposition (1,8-fache C_{max} -Erhöhung und 10-fache Erhöhung der AUC_{inf}) und einer 3,5-fachen Erhöhung der AUC_{inf} von CGP62221, wogegen die C_{max} der wirksamen Metaboliten (CGP62221 und CGP52421) um die Hälfte verringert wurde (siehe Abschnitt 5.2). Mit Midostaurin im Steady State (50 mg zweimal täglich über 21 Tage) und dem starken CYP3A4-Inhibitor Itraconazol im Steady State wurde bei dieser Subgruppe von Patienten (N=7) die Exposition (C_{min}) von Midostaurin im Steady State um das 2,09-Fache erhöht. C_{min} von CGP52421 erhöhte sich um das 1,3-Fache, wogegen kein wesentlicher Einfluss auf die Exposition von CGP62221 beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Einfluss von Rydapt auf andere Arzneimittel

Substrate von CYP-Enzymen

Bei gesunden Probanden verringerte die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis Bupropion (CYP2B6-Substrat) mit Mehrfachdosen von Midostaurin (50 mg zweimal täglich) im Steady State die AUC_{inf} und AUC_{last} von Bupropion um 48% bzw. 49% und C_{max} um 55% im Vergleich zur Verabreichung von Bupropion allein. Dies deutet darauf hin, dass Midostaurin ein leichter Induktor von CYP2B6 ist. Arzneimittel mit einer engen therapeutischen Breite, die CYP2B6-Substrate sind (z. B. Bupropion oder Efavirenz), sollten bei gleichzeitiger Verabreichung mit Midostaurin mit Vorsicht angewendet werden. Es ist möglicherweise eine Dosisanpassung erforderlich, um eine optimale Exposition aufrechtzuerhalten.

Basierend auf *In-vitro*-Daten sind Midostaurin und seine aktiven Metaboliten CGP52421 und CGP62221 Inhibitoren von CYP1A2 und CYP2E1 und Induktoren von CYP1A2. Daher sollten Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite, die Substrate von CYP1A2 (z. B. Tizanidin) und CYP2E1 (z. B. Chlorzoxazon) sind, bei gleichzeitiger Verabreichung mit Midostaurin mit Vorsicht angewendet werden. Es ist möglicherweise eine Dosisanpassung notwendig, um eine optimale Exposition aufrechtzuerhalten.

Substrate von Transportern

Bei gesunden Probanden erhöhte die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis Rosuvastatin (Brustkrebs-Resistenz Protein (*Breast cancer resistance protein*, BCRP)-Substrat) mit einer Einzeldosis Midostaurin (100 mg) die AUC_{inf} und die AUC_{last} von Rosuvastatin um 37% bzw. 48%. C_{max} war etwa doppelt so hoch (2,01-fach) wie bei der alleinigen Verabreichung von Rosuvastatin. Dies deutet darauf hin, dass Midostaurin eine leichte hemmende Wirkung auf BCRP-Substrate hat. Arzneimittel mit einer engen therapeutischen Breite, die Substrate des Transporters BCRP sind (z. B. Rosuvastatin oder

Atorvastatin), sollten bei gleichzeitiger Verabreichung mit Midostaurin mit Vorsicht angewendet werden. Es ist möglicherweise eine Dosisanpassung notwendig, um eine optimale Exposition aufrechtzuerhalten.

Hormonelle Verhütungsmittel

Es gab bei gesunden Frauen keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Mehrfachdosen von Midostaurin (50 mg zweimal täglich) im Steady State und oralen Verhütungsmitteln, die Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Zuverlässigkeit der empfängnisverhütenden Wirkung dieser Kombination durch die gleichzeitige Verabreichung von Midostaurin beeinträchtigt wird.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Bei gesunden Probanden erhöhte sich die Midostaurin-Resorption (AUC) um durchschnittlich 22%, wenn Rydapt mit einer Standardmahlzeit gegeben wurde, und um durchschnittlich 59%, wenn es zu einer fettreichen Mahlzeit gegeben wurde. Im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen wurde die Höchstkonzentration von Midostaurin (C_{max}) bei einer Einnahme mit einer Standardmahlzeit um 20% und bei einer Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit um 27% verringert (siehe Abschnitt 5.2).

Es wird empfohlen, Rydapt mit Nahrung einzunehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber informiert werden, dass Rydapt im Tierversuch eine schädliche Wirkung auf den sich entwickelnden Fötus gezeigt hat. Sexuell aktiven Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, innerhalb von sieben Tagen vor Beginn der Behandlung mit Rydapt einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Sie müssen während der Behandlung mit Rydapt und noch mindestens vier Monate lang nach Beendigung der Behandlung mit Rydapt eine wirkungsvolle Verhütungsmethode anwenden (Methoden, die zu Schwangerschaftsraten von weniger als 1% führen).

Schwangerschaft

Wird Midostaurin bei schwangeren Frauen angewendet, so kann es zur Schädigung des Fötus kommen. Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien mit schwangeren Frauen vor. Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen haben gezeigt, dass Midostaurin eine Fetotoxizität bewirkt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Rydapt während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Schwangere Frauen müssen über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Es gibt keine Daten zu den Auswirkungen von Rydapt auf die Fertilität beim Menschen. Tierstudien mit Midostaurin zeigten eine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

[...]

4.9 Überdosierung

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

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

[...]

Weitere detaillierte Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Midostaurin (Rydapt®) unbedingt zu beachten [1]

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Aus dem European Public Assessment Report (EPAR) bzw. der Produktinformation von Midostaurin (Rydapt®) ergeben sich folgende Bedingungen für das Inverkehrbringen [2]:

- Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung
- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Abs. 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

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

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

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

Aus dem EPAR bzw. der Produktinformation von Midostaurin (Rydapt®) ergeben sich folgende Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels [2]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (*Marketing authorization holder*, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Maßnahmen zur Risikominimierung sind dem RMP in der Version 8.1 vom 22. März 2023 entnommen (Seiten 51) und in Tabelle 3-25 dargestellt [3].

Tabelle 3-25: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Kardiale Dysfunktion	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“	Keine
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Keine weiteren Anforderungen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen zur Anwendung von Midostaurin wurden der FI bzw. dem EPAR zu Midostaurin (Rydapt®) entnommen. Zusätzliche Angaben entstammen den Anhängen des EPARs sowie dem Risikomanagement-Plan.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln. Stand: Juni 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021748>, aufgerufen am 20.08.2023.
2. European Medicines Agency. European public assessment report Rydapt. Anhang I; 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_de.pdf, aufgerufen am 21.09.2023.
3. Novartis Pharma GmbH. EU Safety Risk Management Plan. Version 8.1; 2023.

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 3-26 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 3-26 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 3-26: 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)
2	FLT3-Mutations-Testung	„Vor der Einnahme von Midostaurin muss für AML-Patienten eine FLT3-Mutation (als interne Tandemduplikation [ITD] oder in der Tyrosinkinasedomäne [TKD]) mit einem validierten Test bestätigt werden.“ (S.1, Abschnitt 4.2)	Ja
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Juni 2023 [1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen 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 3-26 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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.

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. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln. Stand: Juni 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021748>, aufgerufen am 20.08.2023.