

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Quizartinib (VANFLYTA)

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Aufbau der FMS-ähnlichen Tyrosinkinase 3 (FLT3)	9
Abbildung 2-2: Inhibierung der FLT3 durch Quizartinib	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute myeloische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat (adenosine triphosphate)
CCAAT	Cytosine-cytosine-adenosine-adenosine-thymidine
c-Kit	Stammzellfaktor-Rezeptor
DNA	Desoxyribonukleinsäure (desoxyribonucleic acid)
DNMT3A	DNA-Methyltransferase 3A
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
EU	Europäische Union
FL	FLT3-Ligand
FLT3	FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3
FMS	Feline McDonough Sarcoma
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
IDH 1	Isocitratdehydrogenase 1
IDH 2	Isocitratdehydrogenase 2
ITD	Internal tandem duplications
JMD	Juxtamembran-Domäne
K _d	Dissoziationskonstante
KIT	Syn. CD117, c-Kit, Rezeptortyrosinkinase
l	Liter
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (mitogen-activated protein kinase)
MEK	Tyrosin/Threonin-Kinase
mg	Milligramm
nM	Nanomolar
NPM1	Nucleophosmin 1
PDGFR	Von Blutplättchen abgeleiteter Wachstumsfaktorrezeptor (platelet-derived growth factor receptor)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Rat sarcoma viral oncogene homolog

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
RTK	Rezeptortyrosinkinase
SCF	Stammzellfaktor (stem cell factor)
STAT5	Signal transducer and activator of transcription 5
TKD	Tyrosinkinasedomäne
WT	Wildtyp

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Quizartinib
Handelsname:	VANFLYTA
ATC-Code:	L01EX11
Abkürzung: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
Nicht zutreffend*	EU/1/23/1768/001	17,7 mg	14 × 1 Tablette (Einzeldosis)
15623818	EU/1/23/1768/002	17,7 mg	28 × 1 Tablette (Einzeldosis)
Nicht zutreffend*	EU/1/23/1768/003	26,5 mg	14 × 1 Tablette (Einzeldosis)
Nicht zutreffend*	EU/1/23/1768/004	26,5 mg	28 × 1 Tablette (Einzeldosis)
18827622	EU/1/23/1768/005	26,5 mg	56 × 1 Tablette (Einzeldosis)
* Da die genannten Zulassungsnummern aktuell in Deutschland nicht vermarktet werden, liegt keine Pharmazentralnummer vor. Abkürzungen: EU: Europäische Union; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Quizartinib zur Behandlung der FLT3-ITD positiven AML

Quizartinib ist indiziert in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die Feline McDonough Sarcoma (FMS)-ähnliche Tyrosinkinase 3 Internal tandem duplications (FLT3-ITD)-positiv ist (1).

FLT3-ITD positive AML

Die akute myeloische Leukämie ist eine maligne Erkrankung des blutbildenden Systems. Ihr Ursprung liegt in der unkontrollierten Vermehrung entarteter Zellklone des myeloischen Progenitor- oder, seltener, des Stammzellpools (2). Bei gesunden Menschen werden aus den multipotenten hämatopoetischen Stammzellen zunächst eine von zwei Formen von Progenitorzelltypen gebildet: myeloisch oder lymphatisch. Aus der myeloischen Linie entwickeln sich dann, unter fortlaufender Teilung und Differenzierung, unter anderem Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten. Aus der lymphatischen Linie entstehen B-Lymphozyten, T-Lymphozyten sowie natürliche Killerzellen (3).

Der Prozess der Zellproliferation und Differenzierung ist bei gesunden Menschen genau reguliert. Bei der Entstehung einer AML sind diese Regulationsmechanismen jedoch außer Kontrolle geraten, was zu einer unkontrollierten Proliferation, gestörter Apoptose und Differenzierung der myeloischen Vorläuferzellen führt (2). Dies resultiert in der Bildung unreifer bzw. nicht funktionsfähiger Zellen, den sogenannten „Blasten“, die durch die unbegrenzte Selbsterneuerung zu einer Überschwemmung des Blutes mit entarteten Zellen führen. Die Folge ist eine Verdrängung von funktionsfähigen Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten sowie die Unterbrechung der gesunden Hämatopoese (2, 4). Dies kann zu einer

Anämie, Neutropenie oder Thrombozytopenie mit lebensbedrohlichen Infektionen und Blutungen führen (2).

Pathophysiologisch lassen sich eine Reihe von chromosomalen und insbesondere genetischen Veränderungen der Blasten beobachten, einschließlich Amplifikationen, Deletionen, Translokationen und Punktmutationen (5, 6). Charakteristisch für die AML ist, dass eine Vielzahl an somatischen Treibermutationen in genetisch distinkten Klonen in einem Patient*innen existieren. Dies führt zu einer fortlaufenden Veränderung der molekulargenetischen Signatur und Diversifizierung der Klone über den Erkrankungsverlauf (5, 7, 8). Eine Reihe von Mutationen sind dabei typisch für die AML und haben zudem prognostischen Charakter. Die häufigsten Mutationen, die jeweils bei mehr als 20 % der Patient*innen auftreten, werden dabei in den Genen der FMS-ähnlichen Tyrosinkinase 3 (FLT3), Nucleophosmin 1 (NPM1), Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Methyltransferase 3A (DNMT3A) und Isocitratdehydrogenase 1 bzw. 2 (IDH 1 und IDH 2) gefunden (2).

FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3 (FLT3)

Die FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3 (FLT3) ist eine transmembrane Rezeptor-Tyrosinkinase, welche sowohl auf normalen als auch auf malignen hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen exprimiert wird (9). Sie gehört zu einer Familie („Klasse III“) an Rezeptor-Tyrosinkinasen, zu welcher auch der von Blutplättchen abgeleitete Wachstumsfaktorrezeptor α und β (*platelet-derived growth factor receptor*; PDGFR- α und PDGFR- β), der Koloniestimulierende Faktor 1 (*colony-stimulating factor* oder FMS)-Rezeptor und der Stammzellfaktor (*stem cell factor*; SCF)-Rezeptor c-Kit gezählt werden. FLT3 und ihr Ligand (FLT3-Ligand, FL) haben eine wichtige Funktion in der Regulierung von Überleben, Proliferation und Differenzierung hämatopoetischer Vorläuferzellen und spielen damit eine zentrale Rolle in der normalen Hämatopoese (9, 10). Im Verlauf der Differenzierung wird die FLT3-Genexpression eingestellt (11).

Die FLT3 besteht aus insgesamt fünf funktionellen Domänen: fünf Immunglobulin-ähnlichen extrazellulären Domänen, einer Transmembrandomäne, einer intrazellulären Juxtamembran-Domäne (JMD), einer unterbrochenen Tyrosinkinase Domäne (TKD) sowie einer kleinen C-terminalen Domäne (Abbildung 2-1) (12). Das Juxtamembran-Segment weist dabei eine besondere Bedeutung bei der Stabilisierung der Kinase in einem inaktiven, selbstinhibierenden Zustand auf und besitzt dadurch eine negative regulatorische Funktion (13–15).

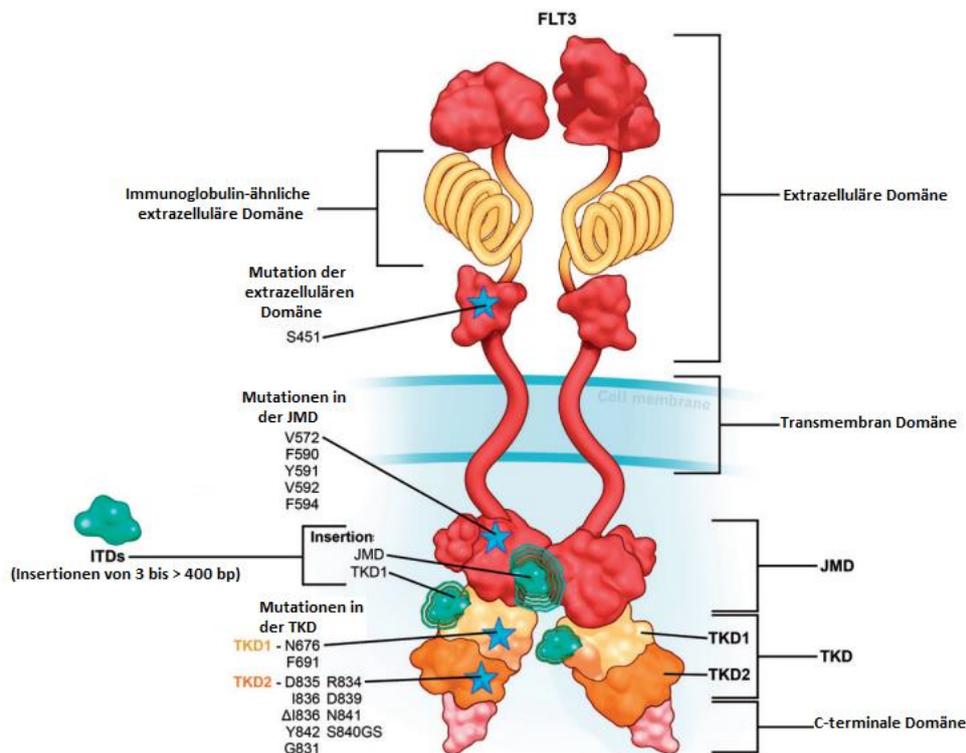


Abbildung 2-1: Aufbau der FMS-ähnlichen Tyrosinkinase 3 (FLT3)

Quelle: Modifiziert nach Patnaik et al. 2017 (12)

Die Bindung des FLT3-Liganden (FL) an die extrazelluläre Domäne führt zu einer FLT3-Rezeptordimerisierung, die zur Aktivierung der Tyrosinkinasedomäne, der Rezeptor-Autophosphorylierung sowie zur Stabilisierung der Kinase in der aktiven Form führt (15). Die aktivierte FLT3-Kinase führt dann wiederum mittels trans-Autophosphorylierung zur Bindung von Adapterproteinen und Aktivierung nachgelagerter Signalkaskaden, die die Proliferation und Entwicklung von Stammzellen, myeloiden und lymphoiden Vorläuferzellen, dendritischen Zellen und natürlichen Killerzellen regulieren (16).

AML-Patient*innen weisen meist eine erhöhte FLT3 Expression auf. Studien haben gezeigt, dass Patienten mit hoher FLT3-Genexpression eine geringere Remissionsrate, eine erhöhte Mortalität und ein kürzeres Gesamtüberleben zeigen im Vergleich zu Patient*innen mit einer niedrigen FLT3-Expressionsrate. Eine hohe FLT3-Expression ist somit mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (17). Häufig finden sich eine oder mehrere Mutationen im FLT3-Rezeptor. Diese resultieren in einer konstitutiven, ligandenunabhängigen Aktivierung des Rezeptors, was zu einer dauerhaften FLT3-vermittelten Signaltransduktion führt, die Proliferation und Überleben der Blasten begünstigt. Krebszellen mit konstitutiv aktivierter FLT3 werden typischer Weise abhängig von der FLT3-Signalkaskade für das weitere Wachstum und damit ein potentiell Ziel für FLT3-Inhibitoren (18).

FLT3 Mutationen treten in etwa 30 % aller AML Patient*innen auf (12, 14, 19). Generell können die FLT3-Mutationen in zwei Kategorien unterteilt werden: (1) *internal tandem duplications* (ITD), welche Einschübe von 3 bis > 400 Basenpaare in (69,5 %) oder nahe

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(30,5 %) der Juxtamembran-Domäne des Rezeptors aufweisen und (2) Punktmutationen, die in einer singulären Aminosäuresubstitution resultieren und innerhalb der Aktivierungsschleife der Tyrosinkinasedomäne (TKD2: 90,5 % und TKD1: 9,5 %) auftreten (Abbildung 2-1) (12, 14). Mit einer Inzidenz von etwa 19 % bis 23,5 % bei erwachsenen Patient*innen weist die FLT3-ITD-Mutation im Gegensatz zur FLT3-TKD-Mutation (circa 7 %) ein häufigeres Vorkommen auf (20, 21). Dabei variiert die Häufigkeit einer FLT3-ITD-Mutation in Abhängigkeit des Alters, der klinischen Risikogruppe sowie der Ätiologie (14).

FLT3-ITD-Mutationen gelten als Treibermutation und stellen nach wie vor eine klinische Herausforderung dar. FLT3-ITD ist typischerweise mit einer hohen Blastenzahl und einem normalen Karyotyp assoziiert (11) und wird auf CD34+/CD38- AML-Stammzellen gefunden, welche mit der Entstehung von Rezidiven in Verbindung stehen (22). Klinisch lässt sich in FLT3-ITD positiven Patient*innen ein kürzeres Therapieansprechens und eine höhere Inzidenz von Rezidiven beobachten, was insgesamt zu einer schlechten Prognose führt (14). Die Prognose wird dabei auch durch das Expressionsniveau, gemessen anhand des ITD zu Wildtyp Allel-Verhältnisses (FLT3-ITD-to-Wildtyp [WT] *allelic ratio*), beeinflusst. Mit höherem FLT3-ITD-to-WT Allel-Verhältnis verschlechtert sich die Prognose (12). Auch die Länge der FLT3-ITD Basenpaarsequenz und Insertionsstelle wirken sich auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben aus (23, 24). Im Gegensatz dazu sind FLT3 TKD Mutationen nicht mit einer Leukozytose assoziiert und die prognostische Auswirkung dieser Mutation ist unklar (11, 25).

Die FLT3-ITD-Mutation führt zu einer Liganden-unabhängigen, konstitutiven Aktivierung der FLT3 durch Aufhebung der inhibitorischen Wirkung der Juxtamembran-Domäne (15, 22). Durch die konstitutive Aktivierung des FLT3-Signalweges kommt es zu Aktivierung einer Vielzahl an Signalkaskaden, einschließlich der Phosphatidyl-Inositol-3'-kinase (PI3K), der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK), des *Rat Sarcoma viral oncogene homolog* (RAS), der Tyrosin/Threonin-Kinase (MEK) und der Serin/Threonin spezifischen Proteinkinase (Akt)/*Extracellular Signal-Regulated Kinase* (ERK), die zu einer Inhibierung der Apoptose führen und eine weitere Proliferation des betroffenen Zellklons begünstigen. Darüber hinaus werden die *Signal transducer and activator of transcription 5* (STAT5) und ihre nachgelagerten Effektormoleküle aktiviert, die ebenfalls den Zelltod verhindern (22, 26). Die FLT3-ITD abhängige Unterdrückung der Transkriptionsfaktoren CCAAT/Östradiol-bindendes Protein alpha (c/EBPalpha) und *Purine rich box-1* (Pu. 1) unterbindet zudem die Differenzierung der myeloischen Zellen (22).

Zusammengefasst beeinflusst die FLT3-ITD Mutation eine Reihe wichtiger Signaltransduktionskaskaden, die die Zellproliferation fördern, Zelldifferenzierung stören und Apoptose verhindern und damit sowohl die Entstehung als auch die Progression der AML befördern (17).

Struktureller Aufbau von Quizartinib

Quizartinib, ein neuer Klasse III Rezeptortyrosinkinase (RTK) Inhibitor, ist ein niedermolekularer bis-aryl Harnstoff-basierter, potenter, hoch selektiver und reversibler FLT3-

Inhibitor, der speziell zur oralen Anwendung bei FLT3-ITD positiver AML entwickelt wurde (27–29). Quizartinib besitzt dabei eine hohe Bioverfügbarkeit und eine Halbwertszeit von über 24 Stunden, was eine kontinuierliche FLT3-Inhibition auch bei einmal täglicher Einnahme erlaubt (30).

Wirkmechanismus von Quizartinib

Quizartinib und sein Hauptmetabolit (AC886) binden mit hoher Affinität ($K_d = 1,3 \text{ nM}$ bzw. $0,54 \text{ nM}$) kompetitiv und nichtkovalent an die Adenosintriphosphat (ATP)-Domäne der FLT3-Tyrosinkinase, was diese in der inaktiven Konformation stabilisiert und somit hemmt (Abbildung 2-2). Dadurch wird die FLT3-Kinaseaktivität unterbunden und folglich die Autophosphorylierung des Rezeptors und die FLT3-Signalkaskade gehemmt, was wiederum die FLT3-ITD-abhängige Zellproliferation sowie die Inhibition von Apoptose und Differenzierung unterbindet (22, 28, 31).

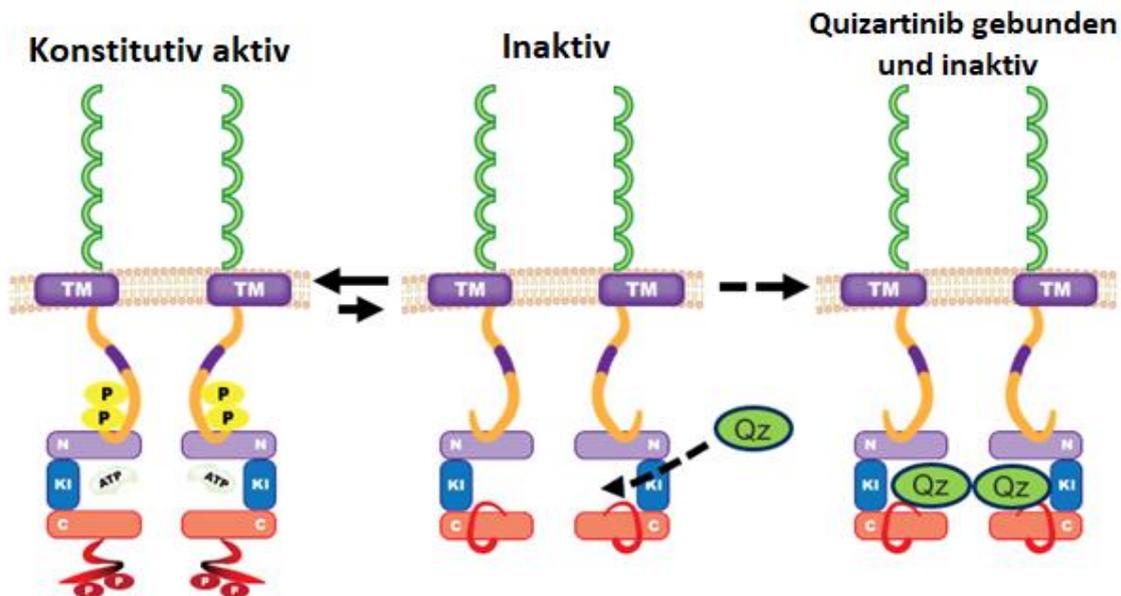


Abbildung 2-2: Inhibition der FLT3 durch Quizartinib

Quelle: Modifiziert nach Grafone et al. 2012 (31)

Quizartinib gehört zu den Typ-II FLT3-Inhibitoren, die an die inaktive Konformation der Kinase binden und, im Gegensatz zu den Typ-I FLT3-Inhibitoren, selektiv für die ITD-Mutation sind (19). Wie Abbildung 2-2 zeigt, besteht für den FLT3-ITD-mutierten Rezeptor ein Gleichgewicht zwischen der konstitutiv aktivierten und der inaktiven Konformation, wobei die Mehrheit der Rezeptoren eine konstitutiv aktivierte Konformation annimmt. Quizartinib bindet nur an die inaktive Konformation, wobei die Bindung von zwei Quizartinib-Molekülen an den FLT3-ITD-mutierten Rezeptor zur Verhinderung der Autophosphorylierung und der Phosphorylierung weiterer nachgeschalteter Signalwege führt. Die Bindung an die inaktivierte Form führt zu einer höheren Selektivität im Vergleich zu Typ-I RTK-Inhibitoren, da die aktive Form verschiedener Kinasen sich untereinander ähnelt, während die inaktive Konformation spezifisch für eine bestimmte Kinase ist (15, 18, 28, 31). Dabei erreicht Quizartinib seine

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

hochselektive Wirksamkeit insbesondere gegen die FLT3-ITD-Mutation (IC_{50} : 1,2 nmol/l), während Quizartinib im Mittel keine Wirksamkeit gegen eine TKD-Mutation aufweist. Im Vergleich zu den anderen FLT3-Inhibitoren (Midostaurin, Gilteritinib und Crenolanib) zeigt Quizartinib die wirksamste und selektivste Hemmung von FLT3-ITD (22).

FLT3-Inhibitoren der ersten Generation (wie Sorafenib und Midostaurin) sind eine Gruppe unspezifischer Kinaseinhibitoren mit einer breiten Wirksamkeit gegen verschiedene Kinasen. Entsprechend ausgeprägt sind bei diesen Inhibitoren die off-target Effekte, verbunden mit einer geringen Verträglichkeit, einer unzureichenden Wirksamkeit in der Monotherapie und einer suboptimalen Wirkstärke gegen FLT3 (29). Quizartinib zählt zu den FLT3-Inhibitoren der zweiten Generation. Quizartinib besitzt somit eine spezifische und selektive Wirkung gegen FLT3-ITD, verbunden mit weniger off-target Effekten und einer deutlich höheren Wirkstärke als die FLT3-Inhibitoren der ersten Generation (27, 29).

Zusammenfassend können für Quizartinib folgende Schlüsseleigenschaften definiert werden, die die Grundlage für seine spezifische und hohe Wirksamkeit in FLT3-ITD positiver AML bilden:

1. Quizartinib ist der erste Wirkstoff seiner Klasse, der spezifisch gegen die prognostisch besonders ungünstige FLT3-ITD Mutation gerichtet ist.
2. Die selektive Wirkung geht mit weniger off-target Effekten und einer deutlich höheren Wirkstärke einher.
3. Die hohe Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit von über 24 Stunden erlaubt eine kontinuierliche FLT3-Inhibierung auch bei einmal täglicher Einnahme.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
VANFLYTA ist indiziert in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.	nein	06.11.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; FLT3: FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3; ITD: Internal tandem duplications			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die Fachinformation von Quizartinib (VANFLYTA) zugrunde (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	–

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Für die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Wirkmechanismus von Quizartinib und zu den administrativen Informationen wurde auf die Fachinformation sowie ausgewählte Primär- und Sekundärliteratur zurückgegriffen. Das Anwendungsgebiet sowie Angaben zur Zulassungserteilung von VANFLYTA wurden der Fachinformation und den Dokumenten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) entnommen (siehe Referenzliste in Abschnitt 2.4).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation VANFLYTA (Stand November 2023) 2023.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Akute Myeloide Leukämie (AML) (Stand: 08/2023), <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>, 04.01.2024.
3. Scadden DT, Longo DL. Hämatopoetische Stammzellen, https://eref.thieme.de/images/supmat/9783940615503_089.pdf., 04.01.2024.
4. Brandts C, Kim T, Serve H. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen (Stand 08/2018), <https://www.leukaemihilfe-rhein-main.de/files/filemanager/akute-myeloische-leukaemie.pdf>, 04.01.2024.
5. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia, The New England journal of medicine 2015; 373: 1136–1152.
6. Walter MJ, Payton JE, Ries RE, Shannon WD, Deshmukh H, Zhao Y, Baty J, Heath S, Westervelt P, Watson MA, Tomasson MH, Nagarajan R, O'Gara BP, Bloomfield CD,

- Mrózek K, Selzer RR, Richmond TA, Kitzman J, Geoghegan J, Eis PS, Maupin R, Fulton RS, McLellan M, Wilson RK, Mardis ER, Link DC, Graubert TA, DiPersio JF, Ley TJ. Acquired copy number alterations in adult acute myeloid leukemia genomes, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009; 106: 12950–12955.
7. Ding L, Ley TJ, Larson DE, Miller CA, Koboldt DC, Welch JS, Ritchey JK, Young MA, Lamprecht T, McLellan MD, McMichael JF, Wallis JW, Lu C, Shen D, Harris CC, Dooling DJ, Fulton RS, Fulton LL, Chen K, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, Magrini VJ, Cook L, McGrath SD, Vickery TL, Wendl MC, Heath S, Watson MA, Link DC, Tomasson MH, Shannon WD, Payton JE, Kulkarni S, Westervelt P, Walter MJ, Graubert TA, Mardis ER, Wilson RK, DiPersio JF. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing, *Nature* 2012; 481: 506–510.
 8. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele G, Röllig C, Sierra J, Stein EM, Tallman MS, Tien H-F, Wang J, Wierzbowska A, Löwenberg B. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN, *Blood* 2022; 140: 1345–1377.
 9. Kazi JU, Rönstrand L. FMS-like Tyrosine Kinase 3/FLT3: From Basic Science to Clinical Implications, *Physiological reviews* 2019; 99: 1433–1466.
 10. Volpe G, Clarke M, Garcia P, Walton DS, Vegiopoulos A, Del Pozzo W, O'Neill LP, Frampton J, Dumon S. Regulation of the Flt3 Gene in Haematopoietic Stem and Early Progenitor Cells, *PloS one* 2015; 10: e0138257.
 11. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia, *Blood* 2002; 100: 1532–1542.
 12. Patnaik MM. The importance of FLT3 mutational analysis in acute myeloid leukemia, *Leukemia & lymphoma* 2018; 59: 2273–2286.
 13. Griffith J, Black J, Faerman C, Swenson L, Wynn M, Lu F, Lippke J, Saxena K. The structural basis for autoinhibition of FLT3 by the juxtamembrane domain, *Molecular cell* 2004; 13: 169–178.
 14. Levis M. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: what is the best approach in 2013?, *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2013; 2013: 220–226.
 15. Zorn JA, Wang Q, Fujimura E, Barros T, Kuriyan J. Crystal structure of the FLT3 kinase domain bound to the inhibitor Quizartinib (AC220), *PloS one* 2015; 10: e0121177.
 16. Staudt D, Murray HC, McLachlan T, Alvaro F, Enjeti AK, Verrills NM, Dun MD. Targeting Oncogenic Signaling in Mutant FLT3 Acute Myeloid Leukemia: The Path to Least Resistance, *International journal of molecular sciences* 2018; 19: 0.
 17. Cheng J, Qu L, Wang J, Cheng L, Wang Y. High expression of FLT3 is a risk factor in leukemia, *Molecular medicine reports* 2018; 17: 2885–2892.

18. Gunawardane RN, Nepomuceno RR, Rooks AM, Hunt JP, Ricono JM, Belli B, Armstrong RC. Transient exposure to quizartinib mediates sustained inhibition of FLT3 signaling while specifically inducing apoptosis in FLT3-activated leukemia cells, *Molecular cancer therapeutics* 2013; 12: 438–447.
19. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence, *Leukemia* 2019; 33: 299–312.
20. Nagel G, Weber D, Fromm E, Erhardt S, Lübbert M, Fiedler W, Kindler T, Krauter J, Brossart P, Kündgen A, Salih HR, Westermann J, Wulf G, Hertenstein B, Wattad M, Götze K, Kraemer D, Heinicke T, Girschikofsky M, Derigs HG, Horst HA, Rudolph C, Heuser M, Göhring G, Teleanu V, Bullinger L, Thol F, Gaidzik VI, Paschka P, Döhner K, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSSG BiO), *Annals of hematology* 2017; 96: 1993–2003.
21. Schnittger S, Schoch C, Dugas M, Kern W, Staib P, Wuchter C, Löffler H, Sauerland CM, Serve H, Büchner T, Haferlach T, Hiddemann W. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease, *Blood* 2002; 100: 59–66.
22. Larrosa-Garcia M, Baer MR. FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Current Status and Future Directions, *Molecular cancer therapeutics* 2017; 16: 991–1001.
23. Kayser S, Schlenk RF, Londono MC, Breitenbuecher F, Wittke K, Du J, Groner S, Späth D, Krauter J, Ganser A, Döhner H, Fischer T, Döhner K. Insertion of FLT3 internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain-1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome, *Blood* 2009; 114: 2386–2392.
24. Stirewalt DL, Kopecky KJ, Meshinchi S, Engel JH, Pogosova-Agadjanyan EL, Linsley J, Slovak ML, Willman CL, Radich JP. Size of FLT3 internal tandem duplication has prognostic significance in patients with acute myeloid leukemia, *Blood* 2006; 107: 3724–3726.
25. Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, Alpermann T, Kern W, Haferlach T. Diversity of the juxtamembrane and TKD1 mutations (exons 13-15) in the FLT3 gene with regards to mutant load, sequence, length, localization, and correlation with biological data, *Genes, chromosomes & cancer* 2012; 51: 910–924.
26. Assi R, Ravandi F. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: Choosing the best when the optimal does not exist, *American journal of hematology* 2018; 93: 553–563.
27. Saygin C, Carraway HE. Emerging therapies for acute myeloid leukemia, *Journal of hematology & oncology* 2017; 10: 93.
28. Zarrinkar PP, Gunawardane RN, Cramer MD, Gardner MF, Brigham D, Belli B, Karaman MW, Pratz KW, Pallares G, Chao Q, Sprankle KG, Patel HK, Levis M, Armstrong RC, James J, Bhagwat SS. AC220 is a uniquely potent and selective inhibitor of FLT3 for the treatment of acute myeloid leukemia (AML), *Blood* 2009; 114: 2984–2992.

29. Zhao JC, Agarwal S, Ahmad H, Amin K, Bewersdorf JP, Zeidan AM. A review of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia, *Blood reviews* 2022; 52: 100905.
30. Kouchkovsky I de, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update', *Blood cancer journal* 2016; 6: e441.
31. Grafone T, Palmisano M, Nicci C, Storti S. An overview on the role of FLT3-tyrosine kinase receptor in acute myeloid leukemia: biology and treatment, *Oncology reviews* 2012; 6: e8.