

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Quizartinib (VANFLYTA)*

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

### **Modul 3 A**

*Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter  
akuter myeloischer Leukämie mit FLT3-ITD-Mutation*

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

Stand: 30.01.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	15
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 .....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	31
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.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	76
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	84
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	84
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	86
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	86
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	95
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	96
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	100
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	101
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	102
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	104

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Bestimmung einer AML-Diagnose.....	19
Tabelle 3-2: Risikostratifizierung der AML nach genetischen Merkmalen bei Erstdiagnose gemäß ELN 2022.....	20
Tabelle 3-3: Inzidenz der AML gemäß ZfKD und RKI (Bezugsjahr 2020).....	29
Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz der AML (ICD-10 C92.0) für Deutschland für die Jahre 2024 bis 2029.....	31
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-6: Ermittlung des Anteils der Patient*innen in der GKV .....	36
Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation .....	36
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	37
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	64
Tabelle 3-13: Kosten der allogenen Stammzelltransplantation.....	68
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	69
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	73
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	73
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	77
Tabelle 3-18: Dosierungsschema .....	87
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen.....	88
Tabelle 3-20: Dosisanpassungen nach Behandlungsphase bei Nebenwirkungen und/oder gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren während der Behandlung mit VANFLYTA .....	89
Tabelle 3-21: Dosisreduktionen bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A- Inhibitoren .....	92
Tabelle 3-22: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information .....	99

Tabelle 3-23: Wichtige identifizierte Risiken – Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Verbindung mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls.....	99
Tabelle 3-24: Wichtige identifizierte Risiken – Erhöhtes Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen mit starken CYP3A-Inhibitoren.....	100
Tabelle 3-25: Wichtige potenzielle Risiken – Embryofetale und reproduktive Toxizität.....	100
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	102

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Neuerkrankungsraten der AML (C92.0) in Deutschland pro 100.000 Einwohner zwischen 2011 und 2013 getrennt nach Alter und Geschlecht .....	30
Abbildung 3-2: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der GKV-Zielpopulation .....	33

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
7+3	Chemotherapieschema Cytarabin an Tag 1 bis 7 + Anthrazyklin an drei Tagen
Abs.	Absatz
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AML	Akute Myeloische Leukämie
AMLCG	AML Cooperative Group
AMLSG	AML-Studiengruppe
Allo-HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
ClCr	Creatinine Clearance
C <sub>max</sub>	Höchstkonzentration im Plasma
CR	Komplettremission (complete remission)
CRh	Komplettremission mit teilweiser hämatologischer Regeneration
CRi	Komplettremission mit inkompletter hämatologischer Regeneration
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DRG	Diagnosis Related Group
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European LeukemiaNet
EPAR	European Public Assessment Report

ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society of Medical Oncology)
EU	Europäische Union
FAB	French-American-British
FISH	Fluoreszenz-In-Situ- Hybridisierung
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3
FMS	Feline McDonough Sarcoma
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GVHD	Graft-versus-Host-Reaktion
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ITD	Internal Tandem Duplication
IU	International Unit
IVD	In-vitro-Diagnostikum
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
mg	Milligramm
MRD	Minimale oder messbare Resterkrankung (Minimal or measurable residual disease)
NCI	National Cancer Institute
NPM1	Nucleophosmin 1 (Gen)
n.z.	Nicht zutreffend
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
P-gp	P-Glykoprotein
PSUR	Periodic Safety Update Reports
PZN	Pharmazentralnummer
QT-Intervall	kardiale ventrikuläre Repolarisationszeit
QTcF	QT-Intervall nach Friderica

RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SmPC	Summary of Product Characteristics
SGB	Sozialgesetzbuch
TKD	Tyrosinkinasedomäne (Tyrosine Kinase Domain)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZE	Zusatzentgelt
ZfKD	Datenbank des Zentrums 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.

### 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.*

VANFLYTA ist indiziert in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen

Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Quizartinib ist:

- Eine Induktionschemotherapie:
  - Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin oder
  - Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:
  - Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin Monotherapie oder Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustands und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten.
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie:
  - Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
    - Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)
    - Midostaurin für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, sowie für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation
    - Sorafenib (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation, die für Midostaurin nicht in Frage kommen)
    - Beobachtendes Abwartenunter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie

### 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).*

Am 13. Dezember 2023 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Quizartinib im Anwendungsgebiet der neu diagnostizierten FMS-like Tyrosinkinase 3 interne Tandemduplikation (FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication, FLT3-ITD)-positiven AML gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt (Beratungsanforderung 2023-B-272) (2).

Die zVT für Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML, wurde vom G-BA wie folgt festgelegt (2):

- Eine Induktionschemotherapie:
  - Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:
  - Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustands und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten.
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie:
  - Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
    - Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)
    - Midostaurin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)
    - Sorafenib (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation)

unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie

*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.*

Der Festlegung des G-BA zur zVT wird in Teilen gefolgt. Jedoch werden die verfügbaren Therapieoptionen für die neu diagnostizierte FLT3-ITD-positive AML gemäß Anwendungsgebiet nach Überzeugung von Daiichi Sankyo nicht ausreichend berücksichtigt.

Daiichi Sankyo sieht folgende Therapien zusätzlich zu den vom G-BA genannten Optionen im AWG als zweckmäßig an:

- ein Therapieregime mit einer Standard-Chemotherapie
- Midostaurin auch für Patient\*innen nach einer allogenen Stammzelltransplantation

### **Standard-Chemotherapie**

Aus Sicht von Daiichi Sankyo stellt die Standard-Chemotherapie eine weitere Therapieoption für Patient\*innen im AWG dar. Dies begründet sich wie folgt:

#### ***Die Standard-Chemotherapie besitzt grundsätzlich eine Zulassung für die AML***

Die Standard-Chemotherapie, bestehend aus einer Induktionschemotherapie mit Cytarabin und Daunorubicin (7+3 Schema), gefolgt von einer Konsolidierung mit Cytarabin, ist gemäß Fachinformation für Patient\*innen mit einer AML zugelassen.

#### ***Relevanz der Standard-Chemotherapie zur Behandlung der FLT3-ITD-positiven AML im Versorgungsalltag***

Bei der Festlegung der zVT ist der Stellenwert der jeweiligen Therapie im Versorgungsalltag zu berücksichtigen. Um den Stellenwert verschiedener Behandlungsoptionen bei der Behandlung von neu diagnostizierten FLT3-ITD-positiven AML-Patient\*innen im Versorgungskontext zu bewerten, wurden verfügbare Versorgungsdaten aus einer aktuellen Marktforschungsanalyse anhand einer quantitativen Online-Umfrage von Ärzten (Onkologen, Hämatologen, Hämato-Onkologen und Transplantationschirurgen) zu Patientendatensätzen herangezogen. Demnach werden in der Induktionstherapie aktuell fast ein Viertel der FLT3-ITD-positiven Patient\*innen mit einem 7+3 Schema, d.h. mit einer Standard-Chemotherapie behandelt. Somit hat die Standard-Chemotherapie nach wie vor einen relevanten Stellenwert im medizinischen Versorgungskontext und -alltag von FLT3-ITD-positiven Patient\*innen (3).

### **Midostaurin in der Erhaltungstherapie für Patient\*innen nach einer allogenen Stammzelltransplantation**

Aus Sicht von Daiichi Sankyo stellt Midostaurin eine weitere Therapieoption in der Erhaltungstherapie für Patient\*innen nach einer allogenen Stammzelltransplantation neben Sorafenib dar. Dies begründet sich wie folgt:

#### ***1. Midostaurin ist ohne Einschränkung für die Induktions-, Konsolidierungs-, sowie Erhaltungstherapie bei FLT3-positiver AML zugelassen***

Gemäß Fachinformation ist Midostaurin zugelassen für Erwachsene 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 (4). Somit ist Midostaurin gemäß Fachinformation ohne Einschränkung auch für Patient\*innen in kompletter Remission in der Erhaltungstherapie angezeigt.

## ***2. Laut ELN-Leitlinie wird Midostaurin auch für Patient\*innen in der Erhaltungstherapie nach einer allogenen Stammzelltransplantation empfohlen***

Neben der Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) liegt auch die aktuelle Leitlinie des European LeukemiaNet (ELN) vor (5, 6). Laut ELN-Leitlinie können FLT3-ITD-positive AML-Patient\*innen, die Midostaurin während der Induktions- und Konsolidierungsphase erhalten haben, Midostaurin als Monotherapie in der Erhaltungstherapie erhalten. Ein möglicher Einsatz von Sorafenib bei dieser Patientengruppe wird in der ELN-Leitlinie hingegen nicht thematisiert (6).

## ***3. Sorafenib ist gemäß Anlage VI, Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie im Off-Label-Use in der AML nicht verordnungsfähig und kann daher nicht alleinige zVT für Patient\*innen nach einer allogenen Stammzelltransplantation sein***

Sorafenib besitzt keine Zulassung für die Behandlung der AML (7). Der G-BA hat in seiner Sitzung am 18. August 2022 die Expertengruppe Off-Label gemäß § 35 c Absatz 1 SGB V mit der Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse von Sorafenib in der Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation zur Behandlung von Erwachsenen mit AML und einer FLT3-ITD-Mutation beauftragt (8). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Bewertung durch die Expertengruppe Off-Label noch nicht abgeschlossen. Sorafenib ist demnach in der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie zur Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) nicht aufgeführt und ist daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt im Off-Label Einsatz in der Erhaltungstherapie der AML nach allogener Stammzelltransplantation nicht verordnungsfähig (9).

Daher ist aus Sicht von Daiichi Sankyo neben Sorafenib auch Midostaurin als weitere Therapieoption in der Erhaltungstherapie für Patient\*innen nach einer allogenen Stammzelltransplantation in der zVT zu berücksichtigen.

## ***4. Relevanz verschiedener Therapien von FLT3-ITD-positiven AML-Patient\*innen in der Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation im Versorgungsalltag***

Bei der Festlegung der zVT ist der Stellenwert der jeweiligen Therapie im Versorgungsalltag zu berücksichtigen, da die Verordnungshäufigkeit den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widerspiegelt. Um den Stellenwert verschiedener Behandlungsoptionen von FLT3-ITD-positiven AML-Patient\*innen in der Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation zu bewerten, wurden Versorgungsdaten aus einer aktuellen Marktforschungsanalyse herangezogen. Demnach besitzt Midostaurin einen relevanten Stellenwert als Therapieoption im Versorgungsalltag für Patient\*innen nach einer allogenen Stammzelltransplantation (3).

Zusammenfassend sieht Daiichi Sankyo neben Sorafenib auch Midostaurin für FLT3-ITD-positiven AML-Patient\*innen in der Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation als zweckmäßig an.

## Fazit

In der Zusammenschau kommen somit für die vorliegende Nutzenbewertung die folgenden zVT in Betracht:

- Eine Induktionstherapie:
  - Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin oder
  - Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:
  - Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin Monotherapie oder Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustands und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten.
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie:
  - Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
    - Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)
    - Midostaurin für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, sowie für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation
    - Sorafenib (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation)
    - Beobachtendes Abwartenunter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie

### 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 zu der zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation von Quizartinib bzw. den Fachinformationen der jeweiligen genannten Wirkstoffe entnommen (1). Als Grundlage für die Informationsbeschaffung in Abschnitt 3.1 dient die vorläufige Niederschrift des Beratungsgesprächs (2). Zur Beschreibung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wurden zudem indikationsspezifische deutsche und internationale Leitlinien herangezogen (5, 6).

### 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. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation VANFLYTA (Stand November 2023) 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V. Beratungsanforderung 2023-B272. Quizartinib zur Behandlung der FLT3-ITD-positiven AML. 2023.
3. Daiichi Sankyo Europe GmbH. AML Patient Chart tracker Report - 2023.04.25 2023.
4. Novartis Pharma GmbH (Novartis). Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln. Stand: Juni 2023, Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021748>. [Zugriff am: 22.12.2023].
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Akute Myeloide Leukämie (AML) (Stand: 08/2023), Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 04.01.2024].
6. 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.
7. Bayer AG (Bayer). Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2023, Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009821>. [Zugriff am: 15.12.2023].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe über die Erteilung eines Auftrags an die Expertengruppe nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label): Sorafenib als Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation zur Behandlung von Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und einer FLT3-ITD-Mutation, Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8754/2022-08-18\\_AM-RL-VI\\_Auftrag-Sorafenib\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8754/2022-08-18_AM-RL-VI_Auftrag-Sorafenib_TrG.pdf). [Zugriff am: 20.12.2023].
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-805/AM-RL-VI-Off-label-2023-06-24.pdf>. [Zugriff am: 21.12.2023].



## 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.*

Quizartinib ist angezeigt in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist (1).

#### **Definition und Krankheitsbeschreibung**

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems, welche durch einen schnellen und prognostisch sehr ungünstigen Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist (2–4). Bei einer AML kommt es zu einer ungehemmten Proliferation undifferenzierter myeloider Stamm- oder Vorläuferzellen, den Myeloblasten oder Blasten, welche die gesunden Blutzellen verdrängen und damit zu einer Störung der normalen Bildung von Blutzellen (Hämatopoese) führen (4, 5). Die AML ist eine seltene, hochaggressive hämatologische Erkrankung, deren Symptome sich aufgrund der hohen Proliferationsraten meist innerhalb weniger Wochen entwickeln und die unbehandelt innerhalb von wenigen Monaten zum Tod führt.

In Deutschland erkranken jährlich ungefähr 2.800 Erwachsene an einer AML, wobei das Risiko, an einer AML zu erkranken, mit dem Alter deutlich ansteigt (3, 6).

#### ***Pathogenese***

Während der normalen Hämatopoese reifen Stammzellen der myeloiden Linie heran und differenzieren zu funktionsfähigen Erythrozyten, Thrombozyten oder weißen Blutkörperchen aus (3). Bei der AML ist dieser Reifungsprozess gestört. In Folge genetischer Veränderungen kommt es zu einer Störung im Ausdifferenzierungsprozess der verschiedenen Blutzellen mit einer dramatischen Reduktion der normalen Hämatopoese und einer unkontrollierten und schnellen Proliferation der Blasten.

Die genauen Ursachen, die diesem Prozess zu Grunde liegen, sind multifaktoriell und nicht im Detail erforscht. Bekannt ist, dass bereits bestehende hämatologische und genetische Veränderungen sowie bestimmte Umwelteinflüsse eine entscheidende Rolle spielen. Als Risikofaktoren gelten die Exposition gegenüber chemischen Substanzen und Toxinen (z. B.

Benzen), industriellen Lösungsmitteln und Pestiziden, ionisierender Strahlung und Rauchen (7–9). Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Alter deutlich an und Männer sind häufiger betroffen als Frauen, was möglicherweise die unterschiedliche Exposition gegenüber den Risikofaktoren widerspiegelt (10). Bei der AML wird zwischen der primären (de novo), welche den Großteil der Neuerkrankungen ausmacht, und der sekundären Form unterschieden (7). Während die sekundäre Form nach vorheriger Knochenmarkserkrankung oder Krebsbehandlungen auftritt, entsteht die primäre Form spontan (11).

Unabhängig von den Ursachen lässt sich bei der AML eine sequentielle Anreicherung somatischer Mutationen beobachten, die durch eine hohe Heterogenität ausgezeichnet sind und chromosomale Veränderungen, charakteristische Genmutationen und epigenetische Modifikationen umfassen (2). Dies führt zu einer Aktivierung krankhafter Gene, die die AML-spezifischen Prozesse vorantreiben. Die normale Hämatopoese wird gestört, es kommt zu einer übermäßigen Proliferation nicht ausdifferenzierter myeloischer Vorläufer- oder Stammzellen, die die gesunden hämatopoetischen Zellen verdrängen und sich im Gewebe ablagern (3).

FLT3 ist eines der Gene, das am häufigsten in der AML mutiert ist. Physiologisch spielt die FLT3 eine wichtige Rolle in der Kontrolle der Proliferation und Differenzierung hämatopoetischer Stammzellen (12, 13). Aktivierende Mutationen in der FLT3 spielen damit eine pathologisch wichtige Rolle in der Entstehung und dem Fortschreiten der AML (14, 15). Meist handelt es sich bei den FLT3 Mutationen um interne Tandemduplikationen (FLT3-ITD), die Einschübe von 3 bis > 400 Basenpaaren in oder nahe der Membran-Domäne aufweisen. Seltener kommen auch Punktmutationen in der Tyrosinkinasedomäne vor (FLT3-TKD) (16, 17). Diese Mutationen führen zu einer konstitutiven und Liganden unabhängigen Aktivierung der FLT3, was zu einer übermäßigen und unkontrollierten Aktivierung pro-proliferativer und anti-apoptotischer Signalwege sowie einer Hemmung der normalen myeloischen Differenzierung führt (18–20).

### ***Klinische Symptome***

Das klinische Erscheinungsbild einer AML ist durch die progressive hämatopoetische Insuffizienz geprägt (3). Die Symptome einer AML entwickeln sich meist innerhalb weniger Wochen und sind zunächst häufig unspezifisch, wodurch die Diagnosestellung erschwert wird. In manchen Fällen bleibt die AML symptomlos und wird erst zufällig im Rahmen einer Blutuntersuchung entdeckt.

Die meisten Symptome sind Folge der gestörten Blutbildung und Ansammlung undifferenzierter Blasten im Knochenmark, dem peripheren Blut und z.T. auch anderen Organen, und dem damit einhergehenden Verlust von funktionsfähigen Blutkörperchen (4). Zu den charakteristischen Symptomen zählen Müdigkeit, Erschöpfung, verminderte Leistungsfähigkeit, Blässe, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen und Kurzatmigkeit als Ausdruck einer Anämie, eine erhöhte Infektanfälligkeit und Fieber in Folge einer Neutropenie, und eine erhöhte Blutungsneigung (Kapillarblutungen, häufiges und schweres Nasenbluten und längere Blutungsdauer) aufgrund einer Thrombozytopenie (4, 3).

Eine Leukozytose findet sich bei 60 % der Patient\*innen, wobei Blasten unabhängig davon nachgewiesen werden können. In seltenen Fällen sind die Leukozytenwerte normal oder sogar erniedrigt (3).

Ernste und potentiell lebensbedrohliche Komplikationen der AML beinhalten unkontrollierte Infektionen, Blutungen von Lunge, Gastrointestinal Trakt oder dem Zentralnervensystem sowie Leukostase. Eine Leukostase (Verstopfung der kleinen Blutgefäße durch Leukozyten) kann bei einer ausgeprägten Leukozytose auftreten, führt zu schweren Durchblutungsstörungen mit Atemnot und Bewusstseinsstörungen und stellt einen akuten Notfall dar (3).

Bei Patient\*innen mit einer FLT3 Mutation lässt sich eine höhere Rate an Leukozytose mit einer höheren Blastenkonzentration finden und die Prognose ist entsprechend ungünstig (21). Unbehandelt schreitet die AML schnell voran und führt innerhalb von Monaten nach der Diagnose durch Infektion oder Blutung zum Tod (4).

### **Diagnostik und Risikostratifizierung**

Zur Diagnosestellung und -sicherung einer Leukämie sind verschiedene Untersuchungen notwendig. Im ersten Schritt wird oftmals ein Differentialblutbild erstellt, anhand dessen ein initialer Verdacht auf eine Leukämieerkrankung getroffen wird. Zur Diagnosebestätigung werden eine Knochenmarkpunktion und spezifische Laboruntersuchungen (Zytomorphologie und Zytochemie, Immunphänotypisierung und Zytogenetik sowie Molekulargenetik) durchgeführt, siehe Tabelle 3-1.

Diagnosebestimmend ist dabei der Blastenanteil der Blut- bzw. Knochenmarkausstriche, der seit der letzten Aktualisierung der WHO-Empfehlungen bei  $\geq 10\%$  liegen muss. Als Ausnahme ist die AML mit  $t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1$  zu nennen, bei der weiterhin ein Blastenanteil im peripheren Blut von  $\geq 20\%$  zur Diagnose gefordert ist. Als AML-definierende genetische Aberrationen gelten  $t(8;21)(q22;q22.1)$  RUNX1-RUNX1T1,  $inv(16)/t(16;16)(p13.1;q22)$  CBF $\beta$ -MYH11 oder  $t(15;17)(q22;q12)$  PML-RARA (22).

Die Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie ist zur Identifizierung der beteiligten hämatopoetischen Zelllinien notwendig und zur Diagnosestellung erforderlich. Diagnoserelevant ist dabei das Vorhandensein von Myeloblasten, Monoblasten oder Megakaryoblasten. Die Bestimmung des Zelltyps, in dem die Krankheit ihren Ursprung hat, ist sowohl für die Therapieplanung als auch für die Prognose relevant. Auch für die Monitorierung der measurable residual disease (MRD) im Krankheitsverlauf ist die Identifizierung des Leukämie-assoziierten Immunphänotypen notwendig. Wenn kein Aspirat gewonnen werden kann, oder keine zirkulierenden Blasten vorliegen, kann die Phänotypisierung auch mittels Immunhistochemie identifiziert werden (23).

Die Zytogenetik ist ebenfalls zur Diagnose und Bewertung der AML gefordert und dient der Darstellung chromosomaler Veränderungen (Karyotypisierung). Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) kann in den Fällen durchgeführt werden, in denen die zytogenetische Analyse nicht erfolgreich ist (23).

Die molekulargenetische Analyse dient der Identifizierung von Genmutationen, die prognostischen Wert haben, der weiteren Risikostratifizierung und der letztendlichen Behandlungsentscheidung. Das European LeukemiaNet (ELN) hebt hervor, dass zum frühestmöglichen Zeitpunkt das Vorhandensein genetischer Mutationen bestimmt werden sollte, um möglichst eine zielgerichtete Therapie einsetzen zu können (23).

Tabelle 3-1: Bestimmung einer AML-Diagnose

<b>Diagnosebestimmung</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese und körperliche Untersuchungsbefunde</li> <li>• Großes Blutbild und Differenzialblutbild</li> <li>• Knochenmarkzytologie und -zytochemie</li> <li>• Knochenmarksbiopsie</li> <li>• Immunphänotypisierung</li> </ul>
<b>Genetische Analysen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zytogenetik</li> <li>• Molekulargenetik (mindestens folgende Mutationen): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FLT3-ITD, FLT3-TKD, IDH1, IDH2</li> <li>○ NPM1</li> <li>○ CEBPA, DDX41, TP53; ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2</li> </ul> </li> <li>• Molekulargenetik (Translokationen) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PML-RARA, CBFβ-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, Breakpoint Cluster Region Protein – ABL proto-oncogene 1 (BCR-ABL1), KMT2A-(MLL-) Fusionen, BCR-ABL1</li> <li>○ Eventuell weitere Fusionen, die nicht zur Diagnosestellung und Therapieentscheidung notwendig sind (ANKRD26, BCORL1, BRAF, CBL, CSF3R, DNMT3A, ETV6, GATA2, JAK2, KIT, KRAS, NRAS, NF1, PHF6, PPM1D, PTPN11, RAD21, SETBP1, TET2, WT1)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Weitere Test und Verfahren</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung des Allgemeinzustande (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]/WHO Score)</li> <li>• Biochemie, Koagulationstest</li> <li>• Hepatitis A, B, C; HIV-1 Test; CMV, EBV, HSV, VZV</li> <li>• Schwangerschaftstest</li> <li>• Gen Panel Sequenzierung (bei klinischen Konsequenzen)</li> <li>• Test auf Eignung für allogene SZT (inklusive HLA-Typisierung)</li> <li>• Symptombezogene Zusatzdiagnostik: Röntgen-Thorax, Elektrokardiogramm (EKG), Herz-Echo, Computertomographie (CT) Thorax, Lumbalpunktion</li> </ul>
Quellen: (23)

**Klassifikation und Risikostratifizierung**

Die Klassifizierung der AML wird aktuell zumeist auf Basis der World Health Organization (WHO) Klassifikation vorgenommen (3).

In Gegensatz zum vormalig auch üblichen French-American-British (FAB) System, das hauptsächlich morphologische Veränderungen betrachtet hatte, erlaubt die aktuelle WHO-Klassifikation eine deutlich objektivere und reproduzierbarere Einordnung, dank der Verwendung moderner Technologien (3). Die WHO-Klassifikation berücksichtigt morphologische, zyto- und molekulargenetische Merkmale. Seit der 5. Edition der WHO zur Klassifikation hämatolymphoider Tumore in 2022 wird die AML in eine von zwei Gruppen eingeteilt: AML mit definierenden genetischen Veränderungen und AML definiert bei Differenzierung (22).

Die molekulargenetischen Anomalien spielen eine entscheidende Rolle für die Risikostratifizierung und geben Auskunft über die Prognose sowie den möglichen Einsatz gezielter Therapieansätze. Entsprechend wird eine molekulargenetische Testung bei der Diagnose empfohlen, um die geeignete Therapiestrategie identifizieren zu können (23, 24). Das ELN teilt bei der Risikostratifizierung in drei verschiedene Kategorien ein, in eine günstige, intermediäre und ungünstige Prognose. Die FLT3-ITD Mutation (in Abwesenheit anderer Genmutationen mit ungünstiger Prognose) ist mit einem intermediären Risiko verbunden (siehe Tabelle 3-2) (23).

Tabelle 3-2: Risikostratifizierung der AML nach genetischen Merkmalen bei Erstdiagnose gemäß ELN 2022

Risikokategorie	Aberrationen
Günstig	t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 <sup>b,c</sup>
	inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 <sup>b,c</sup>
	Mutiertes NPM1 <sup>b,d</sup> ohne FLT3-ITD
	bZIP in-frame mutiertes CEBPA <sup>e</sup>
Intermediär	Mutiertes NPM1 <sup>b,d</sup> mit FLT3-ITD
	Wildtyp NPM1 mit FLT3-ITD
	t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A <sup>b,f</sup>
	Zytogenetische und/oder molekulare Anomalien, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft werden
Ungünstig	t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214
	t(v;11q23.3)/KMT2A-umgestellt <sup>g</sup>
	t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1
	t(8;16)(p11;p13)/KAT6A::CREBBP
	inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV11)
	3q26.2;v)/MECOM(EV11)-umgestellt
	-5 oder del(5q); -7; -17/abn(17p)

Risikokategorie	Aberrationen
	Komplexer Karyotyp <sup>h</sup> , monosomaler Karyotyp <sup>i</sup>
	Mutiertes ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 oder ZRSR2 <sup>j</sup>
	Mutiertes TP53 <sup>k</sup>
<p>a: Häufigkeiten, Ansprechraten und Ergebnismaße sollten nach Risikokategorien und nach spezifischen genetischen Läsionen angegeben werden, wenn genügend Daten verfügbar sind.</p> <p>b: Hauptsächlich basierend auf Ergebnissen, die bei intensiv behandelten Patienten beobachtet wurden. Die anfängliche Risikozuweisung kann sich im Laufe der Behandlungsverlauf auf der Grundlage der Ergebnisse von Analysen der messbaren Resterkrankung ändern.</p> <p>c: Das gleichzeitige Vorliegen einer <i>KIT</i>- und/oder <i>FLT3</i>-Genmutation ändert nichts an der Risikoeinstufung.</p> <p>d: AML mit <i>NPM1</i>-Mutation und zytogenetischen Anomalien mit ungünstigem Risiko werden als ungünstiges Risiko eingestuft.</p> <p>e: Nur In-Frame-Mutationen, die die Basic Leucine Zipper (bZIP)-Region von CEBPA betreffen, unabhängig davon, ob sie als monoallelische oder biallelische Mutationen auftreten, wurden mit einem günstigen Ausgang in Verbindung gebracht.</p> <p>f: Das Vorhandensein von t(9;11)(p21.3;q23.3) hat Vorrang vor seltenen, gleichzeitigen Genmutationen mit ungünstigem Risiko.</p> <p>g: Ohne partielle Tandemduplikation (PTD) von KMT2A.</p> <p>h: Komplexer Karyotyp: <math>\geq 3</math> nicht zusammenhängende Chromosomenanomalien in Abwesenheit anderer klassenbestimmender wiederkehrender, genetischen Anomalien; ausgeschlossen sind hyperdiploide Karyotypen mit drei oder mehr Trisomien (oder Polysomien) ohne strukturelle Anomalien.</p> <p>i: Monosomaler Karyotyp: Vorhandensein von zwei oder mehr ausgeprägten Monosomien (ohne Verlust von X oder Y) oder einer einzigen autosomale Monosomie in Kombination mit mindestens einer strukturellen Chromosomenanomalie (ausgenommen Corebinding Factor AML).</p> <p>j: Vorläufig sollten diese Marker nicht als ungünstiger prognostischer Marker verwendet werden, wenn sie gleichzeitig auftreten mit AML-Subtypen mit günstigem Risiko auftreten.</p> <p>k: TP53-Mutation mit einem Varianten-Allel-Anteil von mindestens 10 %, unabhängig vom TP53-Allel-Status (mono- oder biallelische Mutation); TP53-Mutationen sind signifikant mit AML mit komplexem und monosomalem Karyotyp.</p> <p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; ASXL1: Additional Sex Combs-Like 1; BCOR: BCL6 corepressor; BCR: Breakpoint Cluster Region Protein; bZIP: Basic Leucine Zipper; CEBPA: CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha; DEK: DEK Proto-oncogene; ELN: European LeukemiaNet; EVI1: Ecotropic Viral Integration Site 1; FLT3: Fms-like Tyrosine Kinase 3; g: Gramm; GATA2: GATA Binding Protein 2; ITD: Interne Tandemduplikationen; KAT6A: K(lysine) Acetyltransferase 6A; KMT2A: Lysine Methyltransferase 2A; NPM1: Nucleophosmin 1; PTD: Partielle Tandemduplikation; RUNX1: Runt-Related Rranscription Factor 1; SRSF2: Serine And Arginine Rich Splicing Factor 2; STAG2: Stromal Antigen 2; TP53: Tumor Protein P53; U2AF1: U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1 Eigene Darstellung nach 23</p>	

In der aktuellen Fassung der ELN Leitlinien sind einige wesentliche Änderungen hinsichtlich der Risikoklassifizierung vorgenommen worden: das FLT3-ITD Allel-Verhältnis wird nicht mehr berücksichtigt, ebenso wenig die Präsenz einer gleichzeitigen Mutation von NPM1. Grund hierfür sind das Fehlen einer standardisierten Methodik zur Messung des FLT3-ITD Allel-Verhältnis, der Einfluss neuer FLT3-spezifischer Therapieoptionen auf die Prognose sowie die gestiegene Bedeutung der MRD für die Therapieentscheidung. Je nach Therapieansprechen und MRD Status kann somit auch ein Patient\*in mit günstiger Prognose laut Mutationsstatus als „intermediär“ umklassifiziert werden und umgekehrt (23).

Das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet von Quizartinib umfasst erwachsene Patient\*innen mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML. Gemäß

obiger Risikostratifizierung haben Patient\*innen, die für eine Behandlung mit Quizartinib in Frage kommen (in Abwesenheit anderer Genmutationen mit ungünstiger Prognose), ein intermediäres Risiko.

### **Therapieziele**

Das grundsätzliche Therapieziel für Patient\*innen mit AML ist die Kontrolle der Erkrankung mit, wenn möglich, einem kurativen Anspruch.

Die Therapieziele bei einer AML hängen entscheidend davon ab, ob ein kurativer und palliativer Therapieansatz verfolgt wird, d. h. ob Patient\*innen für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. Die meisten Rezidive treten innerhalb von 18 bis 24 Monaten nach Erreichen der Remission auf (3). Patient\*innen, die nach zwei bis drei Jahren kein Rezidiv haben, gelten daher als geheilt, da die meisten Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre auftreten.

Die Patient\*innen im vorliegenden AWG einer neu diagnostizierten FLT3-ITD-positiven AML sind für eine intensive Chemotherapie geeignet und werden daher mit einer kurativen Zielsetzung behandelt.

Die intensive kurativ intendierte Chemotherapie der AML besteht aus der Induktionstherapie mit dem Ziel der kompletten Remission (complete remission, CR) und der Postremissionstherapie, bestehend aus Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie, zur langfristigen Erhaltung der CR (23).

In der Induktionstherapie wird zunächst das Ziel einer möglichst tiefen und langen kompletten Remission (CR) mit MRD-Negativität angestrebt (23). Im Optimalfall wird im Anschluss, durch die Kombination von Konsolidierungs- und einer auch langfristig gut verträglichen Erhaltungstherapie, ein langes Ansprechen und damit eine Reduktion des Rezidivrisikos erreicht (25–27).

Die allogene Stammzelltransplantation (SZT) ist, neben der Erhaltungstherapie, ein weiterer potentiell kurativer Ansatz für Patient\*innen im Behandlungsgebiet von Quizartinib. Darüber hinaus stellt die SZT für primär refraktäre Patient\*innen die einzige kurative Therapieoption nach initialer Chemotherapie dar (28). Die Erhöhung des Anteils der Patient\*innen, die durch ein verlängertes Ansprechen für eine SZT in Frage kommen, gehört folglich ebenfalls zu den Behandlungszielen der AML (25).

### **Prognose**

Für die AML existieren sowohl patient\*innen- als auch krankheitsindividuelle Prognosefaktoren (9). Zu den patient\*innenindividuellen Faktoren, die mit einer geringeren CR-Rate und einem kürzeren Gesamtüberleben (OS) verbunden sind, zählen neben dem allgemeinen Gesundheitszustand der ECOG performance status und das Alter (29, 30). Hinsichtlich krankheitsindividuellen Faktoren bestimmen Leukozytosewerte, vorherige hämatologische Erkrankungen, die Behandlung mit zytotoxischen Medikamenten, die

Zytogenetik und molekulargenetische Anomalien die Prognose sowie die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung (4).

Das Vorhandensein einer FLT3-ITD Mutation ist dabei mit einer negativen Prognose und einem kürzeren OS, einer höheren Rezidivrate, einer kürzeren Remissionsdauer und erhöhten Leukozytosewerten (einschließlich erhöhtem Prozentsatz an Blasten im Knochenmark) verbunden als bei Abwesenheit dieser Mutation (31–34). Auch im Vergleich zu Patient\*innen mit einer FLT3-TKD Mutation weisen Patient\*innen mit einer FLT3-ITD Mutation eine schlechtere Prognose, einschließlich einem kürzerem OS und einer höheren Rate an Rezidiven, auf. Das mediane Gesamtüberleben bei Patient\*innen mit einer FLT3-ITD-positiven AML beträgt weniger als zwei Jahre (35, 36).

### **Zusammenfassung**

Die AML stellt eine prognostisch ungünstige Erkrankung dar, welche sehr rasch fortschreitet und unbehandelt innerhalb von wenigen Monaten zum Tod führt. Patient\*innen im Anwendungsgebiet der FLT3-ITD-positiven AML haben eine kürzere Dauer einer Komplettremission, ein höheres Risiko für ein Rezidiv und eine kürzere Überlebensrate als Patient\*innen ohne FLT3-ITD Mutation. Das mediane Gesamtüberleben bei Patient\*innen mit einer FLT3-ITD-positiven AML beträgt weniger als zwei Jahre. Ein kurativer Therapieansatz ist lediglich bei neu diagnostizierten Patient\*innen möglich, die für eine intensive Therapie geeignet sind.

Die Patient\*innen im vorliegenden AWG einer neu diagnostizierten FLT3-ITD-positiven AML sind für eine intensive Chemotherapie geeignet. Das Therapieziel für diese Patient\*innen ist daher das Erreichen und die langfristige Stabilisierung einer Komplettremission, und somit eine Reduktion des Rezidivrisikos, einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens und einer Verlängerung der Lebensdauer bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität.

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation von Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie umfasst erwachsene Patient\*innen mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist (1).

Für eine Behandlung mit Quizartinib kommen somit nur Patient\*innen in Frage, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

Quizartinib stellt die erste zugelassene Therapie bei einer neu diagnostizierten FLT3-ITD-Mutation dar, deren Wirkmechanismus sich spezifisch gegen die FLT3-ITD Mutation richtet.



### 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.*

Die AML ist eine aggressive, schnell voranschreitende Form der Leukämie, welche unbehandelt innerhalb von einigen Monaten zum Tod führt. Prognosen und Therapiemöglichkeiten unterscheiden sich je nach Alter, Komorbiditäten, Allgemeinzustand sowie Mutationstyp. Eine neu diagnostizierte AML wird bei Patient\*innen, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, mit einem kurativen Ansatz behandelt werden.

Patient\*innen im Anwendungsgebiet der FLT3-ITD-positiven AML haben ein höheres Risiko für ein Rezidiv und eine kürzere Überlebensrate als Patient\*innen ohne FLT3-ITD Mutation. Das mediane Gesamtüberleben bei Patient\*innen mit einer FLT3-ITD-positiven AML beträgt weniger als zwei Jahre.

Seit 2017 ist für die FLT3-positive AML der Multikinase-Inhibitor Midostaurin zugelassen (37). Trotz einer positiven Entwicklung hinsichtlich der Prognose von AML durch neue Behandlungsoptionen in den letzten Jahren sind die therapeutischen Optionen für Patient\*innen mit einer FLT3-ITD-positiven AML nach wie vor limitiert.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie QuANTUM-First zeigen, dass der Einsatz von Quizartinib als spezifischer und hoch selektiver FLT3-ITD Inhibitor in Kombination mit einer Standard-Induktionschemotherapie, einer Standard-Konsolidierungschemotherapie sowie gefolgt als Monotherapie für die Erhaltungstherapie das Gesamtüberleben von Patient\*innen mit einer FLT3-ITD-positiven AML signifikant verbessern (38).

#### **Therapieoptionen für neu diagnostizierte Patient\*innen mit FLT3-ITD-positiver AML**

Die nachfolgend dargestellten Therapieoptionen basieren auf den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie der European LeukemiaNet (ELN) aus dem Jahr 2022, und ergänzend den beiden Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) ebenfalls aus dem Jahr 2022 und der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society of Medical Oncology, ESMO) aus dem Jahr 2020.

Aufgrund des raschen Fortschreitens der Erkrankung sollte nach der Diagnosesicherung möglichst schnell mit der Therapie, üblicherweise an einem hämatologisch-onkologischen Zentrum, begonnen werden (39). Bei klinisch stabilen Patient\*innen wird eine Verzögerung des Therapiebeginns von wenigen Tagen bis zum Vorliegen der Laborergebnisse empfohlen, um die am besten geeignete Therapieoption zu identifizieren und so das Behandlungsergebnis zu optimieren. Alternativ kann die Teilnahme an einer klinischen Studie erwogen werden.

Der Ansatz zur Behandlung einer AML ist über die letzten Jahren hinweg weitgehend unverändert geblieben. Der Algorithmus zur Einleitung einer Therapie der AML hängt davon ab, ob der Patient bzw. die Patientin als geeignet oder ungeeignet für eine intensive Chemotherapie eingeschätzt wird. Die Therapieentscheidung für eine intensive Chemotherapie erfolgt unter Berücksichtigung verschiedener Kriterien wie Alter, Komorbiditäten, ECOG-PS und Therapiewunsch der Patient\*innen, wobei es keine allgemeingültigen Kriterien laut Leitlinien gibt (3).

Als grundsätzliche Therapieformen stehen entweder eine intensive, kurativ intendierte Chemotherapie mit dem Ziel des kompletten Ansprechens (CR) und anschließender Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie zur langfristigen Erhaltung des CR oder eine palliative nicht kurativ intendierte Chemotherapie mit dem Ziel der Lebensverlängerung bei Aufrechterhaltung der Lebensqualität mit wenig Einschränkungen durch Nebenwirkungen zur Verfügung. Patient\*innen im vorliegenden AWG einer neu diagnostizierten FLT3-ITD-positiven AML sind für eine intensive Chemotherapie geeignet und sollen gemäß Leitlinien ein Therapieschema aus Induktions-, Konsolidierungs- und ggf. Erhaltungstherapie erhalten (3, 23).

### ***Induktionstherapie***

Bei FLT3-ITD-positiven AML-Patient\*innen soll als Induktionstherapie eine Standard-Induktionstherapie (allgemein bezeichnet als 7+3-Schema) in Kombination mit dem FLT3-Inhibitor Midostaurin über 1 bis 2 Zyklen gegeben werden. Das 7+3-Schema umfasst die Gabe von einem Anthrazyklin (Daunorubicin, Idarubicin oder Mitoxantron für drei Tage) und Cytarabin für sieben Tage. Nach dem ersten Induktionszyklus sollte das Ansprechen evaluiert werden. Patient\*innen mit einem Blastenanteil  $\geq 5\%$  sollten einen zweiten Induktionszyklus mit gleicher Medikation und Dosierung erhalten (3, 23).

Aufgrund der hohen Rezidivneigung ist nach Erreichen einer CR (oder CRh/Cri) eine anschließende Konsolidierungstherapie notwendig.

### ***Konsolidierungstherapie***

Gemäß DGHO-Leitlinie sollen Patient\*innen mit einem geringen Rezidivrisiko eine Therapie aus intermediär dosiertem Cytarabin in Kombination mit Midostaurin erhalten. Bei Patient\*innen mit einem hohen Rezidivrisiko soll die Option für eine allogene Stammzelltransplantation geprüft werden. Falls diese Patient\*innen nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind, sollen sie ebenfalls Cytarabin in Kombination mit Midostaurin erhalten (3).

Laut ELN-Leitlinie wird in der Konsolidierungstherapie (auch Post-Remissionstherapie genannt) eine Kombinationstherapie aus einer intermediären Dosierung von Cytarabin und Midostaurin für bis zu vier Zyklen empfohlen, wenn in der Induktion Midostaurin eingesetzt wurde. Alternativ kann bei Patient\*innen mit einem intermediären oder hohem Risiko auch eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT) erfolgen (23). Zur Therapieentscheidung sollte bereits vor Einsatz der Konsolidierungstherapie und über den gesamten Therapieverlauf hinweg die MRD in CR (oder CRh/Cri) bestimmt werden. Sofern

das Rezidivrisiko auf 35 % bis 40 % eingeschätzt wird und keine Gegenanzeigen bestehen, sollte eine alloHSZT in Betracht gezogen werden. Dies schließt Patient\*innen mit ein, die ein ungünstiges Risikoprofil zeigen sowie diejenigen, die ein günstige Prognose aber dennoch eine stabile MRD aufweisen. Eine autologe SZT ist lediglich eine Option für Patient\*innen, die ein günstiges oder intermediäres Risikoprofil mit einer angemessenen MRD Antwort zeigen und bei denen eine alloHSZT nicht in Frage kommt (23).

### ***Erhaltungstherapie***

Eine Erhaltungstherapie kann zur weiteren Reduktion des Rezidivrisikos eingesetzt werden und beschreibt eine längerfristige, aber zeitlich begrenzte Therapieoption nach Erreichen einer CR mit möglichst geringer Toxizität.

Laut DGHO-Leitlinie wird bei Patient\*innen nach einer allogenen Stammzelltransplantation der off-label Einsatz von Sorafenib empfohlen. Für Patient\*innen ohne allogene Stammzelltransplantation wird der Einsatz von oralem Azacitidin oder Midostaurin empfohlen (3).

Gemäß ELN-Leitlinie können Patient\*innen, die Midostaurin in der Induktions- und Konsolidierungstherapie erhalten haben, zur Erhaltungstherapie Midostaurin in Monotherapie erhalten (23).

### **Therapeutischer Bedarf**

Für neu diagnostizierte erwachsene Patient\*innen mit FLT3-ITD-positiver AML gibt es derzeit nur eine sehr begrenzte Auswahl an zugelassenen und gut wirksamen Therapieoptionen. Midostaurin ist aktuell die einzige zielgerichtete Therapieoption mit einer Zulassung für Patient\*innen mit FLT3-positiver AML, welche die gesamte Therapiefolge von Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungsphase umfasst. Dabei ist Midostaurin ein Multikinasehemmer mit einem breiten Wirkspektrum, der neben weiteren Kinasen, die FLT3-ITD-, als auch die FLT3-TKD-Mutation hemmt, wobei diese aufgrund ihrer Prognose aus der ELN Risikoklassifizierung gestrichen wurde und ihre somit keine therapeutische Bedeutung beigemessen wird (40). Somit sind die Therapieoptionen für Patient\*innen mit FLT3-positiver AML generell begrenzt, während kein zugelassenes Arzneimittel existiert, das selektiv gegen die prognostisch besonders ungünstige FLT3-ITD-positive AML wirkt.

### ***Limitation der bestehenden Behandlungsmöglichkeiten***

Das grundsätzliche Therapieziel für Patient\*innen mit AML ist die Kontrolle der Erkrankung mit, wenn möglich, einem kurativen Anspruch.

Zur Erreichung dieses Ziels ist eine tiefe und lange CR mit MRD-Negativität notwendig. Rezidive treten in der Regel in den ersten 18 bis 24 Monaten auf, somit sinkt mit zunehmender Dauer der CR das Risiko für ein Rezidiv (3). Zudem sollen durch die Therapie die Beschwerden gelindert, die Lebensqualität verbessert und sofern indiziert, eine SZT ermöglicht werden. Gleichzeitig muss die eingesetzte Therapie auch langfristig ein verträgliches Sicherheitsprofil aufweisen.

Bei Patient\*innen mit FLT3-ITD-positiver AML wird ein tiefes und langes Therapieansprechen mit den vorhandenen Behandlungsoptionen nur für einen Teil der Patient\*innen erreicht. Die FLT3-ITD-positive AML ist mit einer schlechteren Prognose, sowohl im Vergleich zu FLT3-wt als auch FLT3-TKD, assoziiert. Eine Vielzahl von Studien belegen für die FLT3-ITD Mutation eine meist verkürzte CR-Dauer, eine erhöhte Rezidivrate sowie eine kürzere OS (21, 34, 35, 41–45). In 30 % der FLT3-ITD-positiven Fälle wird ein Rezidiv innerhalb von zwei Jahren nach SZT beobachtet (46). Ohne eine FLT3-spezifische Therapie liegt das mittlere OS für Patient\*innen mit FLT3-ITD bei lediglich 1,87 Jahren im Vergleich zu 8 Jahren bei Patient\*innen ohne FLT3-ITD Mutation (47).

Eine SZT wird nach CR bei intermediärem Risiko, wie bei FLT3-ITD-positiver AML, empfohlen und stellt eine potentiell kurative Behandlungsoption dar (3, 23). Die Wahrscheinlichkeit für die Durchführbarkeit einer SZT wird in der Gruppe der FLT3-ITD-positiven Patient\*innen durch das schlechtere und verkürzte Ansprechen auf die aktuell verfügbaren Behandlungsoptionen limitiert.

Darüber hinaus leiden Patient\*innen mit AML unter einer Vielzahl an Beschwerden und Patient\*innen mit FLT3-ITD haben eine besonders eingeschränkte Lebensqualität (48, 49).

Obwohl mit den bisherigen verfügbaren Therapieoptionen derzeit für FLT3-positive AML-Patient\*innen zugelassene Behandlungsoption existieren, besteht weiterhin ein dringender Bedarf an neuen und effektiven Behandlungsoptionen für FLT3-ITD-positive AML-Patient\*innen.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Quizartinib**

Quizartinib leistet durch seinen potenten und hoch selektiven Wirkmechanismus, der sich spezifisch gegen die prognostisch ungünstige FLT3-ITD Mutation richtet, einen klinisch nachgewiesenen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs für erwachsene Patient\*innen mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML (38).

Die Therapie mit Quizartinib zeigte in der Zulassungsstudie QuANTUM-First eine überlegene klinische Wirksamkeit (38). Die Behandlung mit Quizartinib führte zu einer klinisch relevanten, statistisch signifikanten medianen Verlängerung der Lebensdauer um 16,8 Monate, einer deutlichen Verbesserung des 48-Monate-Überlebens um 11,4 %-Punkte, einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens um das Dreifache (39 vs. 13 Monate) und einer um 39 % verringerten Rate an Rezidiven. Dies ist vor dem Hintergrund des potenziell kurativen Therapiesettings von besonderer klinischer Relevanz (3).

Mit der QuANTUM-First Studie liegen zudem erstmals Daten zu patientenberichteter Symptomatik und Lebensqualität zur Hinzunahme eines spezifischen FLT3-Inhibitors zu einer Standard-Chemotherapie vor, die zeigen, dass die Gabe von Quizartinib zusätzlich zur Standard-Chemotherapie keine negative Auswirkung auf den Gesundheitszustand der Patient\*innen hat (38). Das Nebenwirkungsprofil von Quizartinib ist therapeutisch gut handhabbar, auch in der Langzeittherapie traten keine neuen Sicherheitssignale auf.

Quizartinib erfüllt damit die Ziele Therapie bei der neu diagnostizierten FLT3-ITD-positiven AML, bei der das Erreichen und die langfristige Stabilisierung einer Komplettremission, und somit eine Reduktion des Rezidivrisikos, einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens und einer Verlängerung der Lebensdauer bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund stehen.

Quizartinib leistet durch seinen hoch potenten Wirkmechanismus, der selektiv die FLT3-ITD und damit die Proliferation sowie die Unterdrückung der Apoptose und Differenzierung der Blasten hemmt, einen wichtigen, klinisch nachgewiesenen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs bei Patient\*innen mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML.

### 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.*

Für erwachsene Patient\*innen mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML sind keine bundesweiten epidemiologischen Daten verfügbar. Daher werden im Folgenden die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung bezogen auf die Gesamtheit der Leukämien gemäß Diagnosecode ICD-10 C91-C95 und dem Anteil der AML (ICD C92.0) an Leukämien beschrieben.

Einen umfassenden Überblick über die Epidemiologie von Leukämien gemäß internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD)-10 C91-C95 bietet der Bericht Bericht „Krebs in Deutschland 2019/2020“ des Robert Koch-Instituts (RKI) sowie die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) (6, 50). Diese Daten werden zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz herangezogen.

In der ZfKD-Datenbank sind epidemiologische Angaben lediglich auf Ebene der Leukämien (C91-C95) und der Myeloischen Leukämien (C92) enthalten. Daher wird im Folgenden zunächst die Anzahl der Leukämien insgesamt dargestellt und im nächsten Schritt der Anteil der AML-Patient\*innen berechnet.

Im Jahr 2020 wurde bei 5.640 Frauen und 7.920 Männern, d.h. insgesamt 13.560 Personen eine Leukämie (C91-C95) neu diagnostiziert (6).

### Inzidenz der AML in Deutschland (C92.0)

Zur Ermittlung der Inzidenz einer AML-Erkrankung werden die geschlechtsspezifischen Anteile für die AML im Jahr 2019/2020 an allen Leukämieformen berechnet. Das RKI schätzte den Anteil von Frauen mit AML unter allen Leukämieformen auf 27 %, den Anteil von Männern auf 22 % (6). Damit ergibt sich für das Jahr 2020 eine Inzidenz von 1.523 Frauen und 1.742 Männern, was einer Inzidenz von 3.265 AML-Patient\*innen entspricht. Bezogen auf erwachsene Patient\*innen ergeben sich 1.495 Frauen und 1.711 Männer, d.h. 3.205 erwachsene AML-Patient\*innen. Dieses Vorgehen wurde in vergangenen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet der AML vom G-BA als nachvollziehbar beurteilt (51–53).

Tabelle 3-3: Inzidenz der AML gemäß ZfKD und RKI (Bezugsjahr 2020)

	Frauen	Männer	Insgesamt
<b>AML</b>	1.523	1.742	3.265
<b>Erwachsene mit AML (98,17 %)</b>	1.495	1.711	3.205
Quelle: (6, 50)			

### Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der AML (C92.0)

Bei der AML zeigen sich sowohl alters- wie auch geschlechtsspezifische Unterschiede in den Neuerkrankungsraten. Insgesamt erkranken Frauen (27 %) über die Altersgruppen hinweg häufiger an einer AML (C92.0) als Männer (22 %) (Tabelle 3-3). Das relative 5-Jahres-Überleben hingegen ist für beide Geschlechter vergleichbar niedrig und lag für die Jahre 2019/2020 bei 21 % für Frauen und 22 % für Männer (6).

Bei der AML handelt es sich zudem um eine altersabhängige Erkrankung, deren Inzidenz mit dem Alter stark ansteigt und eine altersspezifische Inzidenz von über 100 Fällen pro 100.000 in Personen über 70 Jahren aufweist. Das mittlere Erkrankungsalter liegt dabei zwischen 66 und 71 Jahren (54, 55).

Da alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei den Neuerkrankungsraten in der ZfKD-Datenbank lediglich auf Ebene der Leukämien (C91-95) bzw. der Myeloischen Leukämien (C92) berichtet werden, wird im Folgenden auf die AML-Raten anhand von Kreywinkel et al. 2017 zurückgegriffen. Eine Übersicht der geschlechts- und altersspezifischen Neuerkrankungsraten für die Jahre 2011 bis 2013 ist in Abbildung 3-1 dargestellt (56).

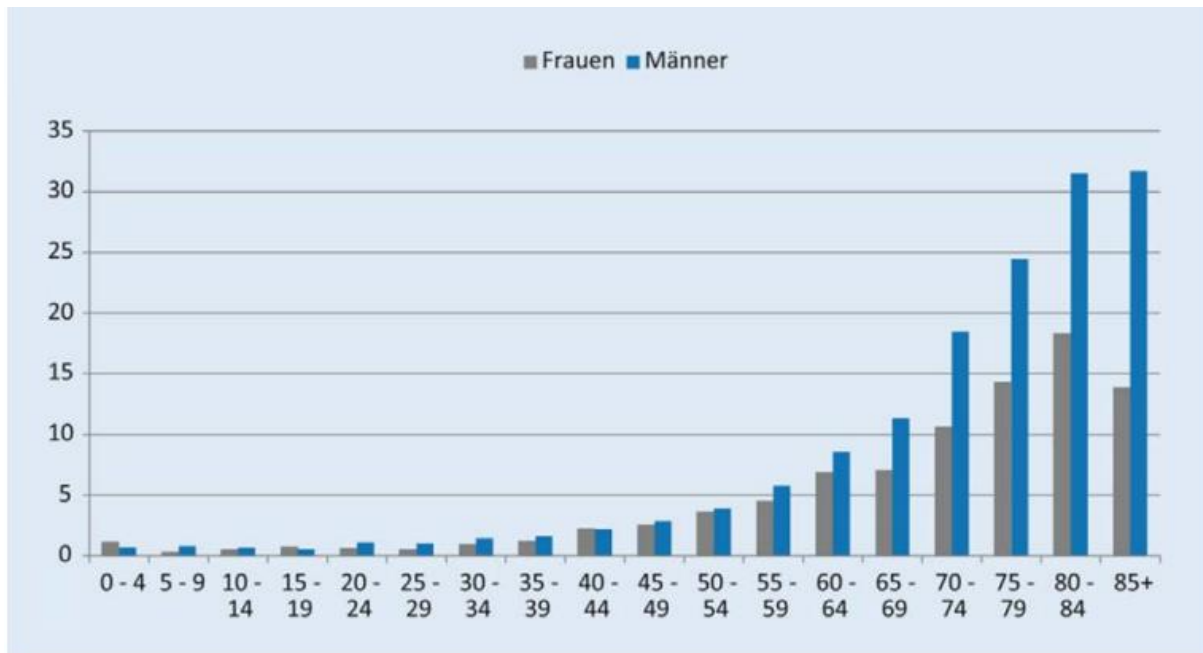


Abbildung 3-1: Neuerkrankungsraten der AML (C92.0) in Deutschland pro 100.000 Einwohner zwischen 2011 und 2013 getrennt nach Alter und Geschlecht

Quelle: (56)

### Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenz aller Leukämien (C91 – C95) liegt für das Jahr 2019 bei 39.393 Fällen (16.817 Frauen, 22.576 Männer) (50). Da die Prognose für Patient\*innen mit einer FLT3-ITD-positiven AML ungünstig ist, wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz weitgehend der Inzidenz entspricht.

Das vorliegende AWG umfasst nur neu diagnostizierte Patient\*innen. Daher wird die Zielpopulation im Folgenden auf Basis der Inzidenz bestimmt.

*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.*

Laut Angaben des RKI blieben die altersstandardisierten Erkrankungsrate der Leukämien zwischen den Jahren 1999 und 2020 bei einem kontinuierlichen Rückgang der altersstandardisierten Sterberaten relativ stabil (6). Für die Prognose der Änderung der Anzahl an Neuerkrankungen für die nächsten 5 Jahre wird daher die Annahme getroffen, dass die Inzidenzrate pro 100.000 Personen stabil bleibt.

Die Prognose wird für die nächsten 5-Jahre basierend auf der AML-Inzidenz des RKI von 3,5 pro 100.000 und auf Basis der Angaben der DGHO von 3,7 pro 100.000 abgeleitet [berechnet als Inzidenzrate pro 100.000 = Fallzahl  $\times$  100  $\div$  Bevölkerung in 1.000] (3, 6).

Eine Änderung der Fallzahlen an Neuerkrankungen hängt somit im Wesentlichen von der Bevölkerungsentwicklung ab. Für die Entwicklung der Gesamtbevölkerung in Deutschland wird das moderate Szenario (G2L2W2) der Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung zugrunde gelegt (57). Die Änderung der Fallzahlen der AML-Neuerkrankungen in den nächsten 5 Jahren ist in Tabelle 3-4 dargestellt.

Aufgrund der hohen Sterblichkeit infolge einer AML-Erkrankung wird die Annahme getroffen, dass die Prävalenz der Inzidenz entspricht.

Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz der AML (ICD-10 C92.0) für Deutschland für die Jahre 2024 bis 2029

Jahr	Bevölkerung (gesamt) in 1.000	Schätzung basierend auf RKI		Schätzung basierend auf DGHO	
		Inzidenz (Rate/100.000) <sup>b</sup>	Inzidenz (Fallzahl) <sup>c</sup>	Inzidenz (Rate/100.000) <sup>d</sup>	Inzidenz (Fallzahl) <sup>c</sup>
2024	84.620,8 <sup>a</sup>	3,5	2.962	3,7	3.131
2025	84.756,9 <sup>a</sup>	3,5	2.966	3,7	3.136
2026	84.977,9 <sup>a</sup>	3,5	2.974	3,7	3.144
2027	84.977,4 <sup>a</sup>	3,5	2.974	3,7	3.144
2028	85.055,9 <sup>a</sup>	3,5	2.977	3,7	3.147
2029	85.113,9 <sup>a</sup>	3,5	2.979	3,7	3.149

a: Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021) (57)  
b: 3,5 pro 100.000 basierend auf (6, 50)  
c: Berechnet als: Fallzahl = Inzidenzrate pro 100.000  $\times$  Bevölkerung in 1.000  $\div$  100  
d: 3,7 basierend auf (3)  
Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; RKI: Robert Koch-Institut  
Quellen: (3, 6, 50, 57)

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)<sup>a</sup></b>
Quizartinib	336 bis 463	293 bis 405 <sup>b</sup>
<p>a: Bei der Herleitung der Zahlen wurde grundsätzlich mit aufgerundeten Werten gerechnet.</p> <p>b: Die GKV-Zielpopulation stellt eine deutliche Überschätzung der tatsächlichen Anzahl der behandelten Patient*innen über alle Therapiephasen der Induktion, Konsolidierung und Erhaltung im AWG dar. Von den Patient*innen in der Induktionsphase erhalten nur ca. 65 % eine nachfolgende Konsolidierungstherapie. Von den Patient*innen in der Konsolidierungsphase erhalten nur ca. 65 % eine nachfolgende Erhaltungstherapie (58, 59).</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Quelle: (60)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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.

Quizartinib wird angewendet in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist (1). Zur Berechnung der Anzahl der Patient\*innen in der Zielpopulation werden epidemiologische Daten des ZfKD/RKI sowie der Primär- und Sekundärliteratur herangezogen. Die einzelnen Schritte zur Herleitung sind in Abbildung 3-2 dargestellt. Im ersten Schritt werden alle inzidenten erwachsenen Patient\*innen mit Leukämie (ICD-10 C91-C95) ab 15 Jahren herangezogen. Davon ausgehend wird im zweiten Schritt der Anteil der Patient\*innen mit AML (ICD-10 C92.0) berechnet. Im dritten Schritt wird der Anteil an Patient\*innen mit FLT3-ITD-positiver AML ermittelt. Im vierten Schritt wird der Anteil der Patient\*innen bestimmt, der für eine intensive Chemotherapie geeignet ist und im letzten Schritt der Anteil der Patient\*innen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) berechnet.

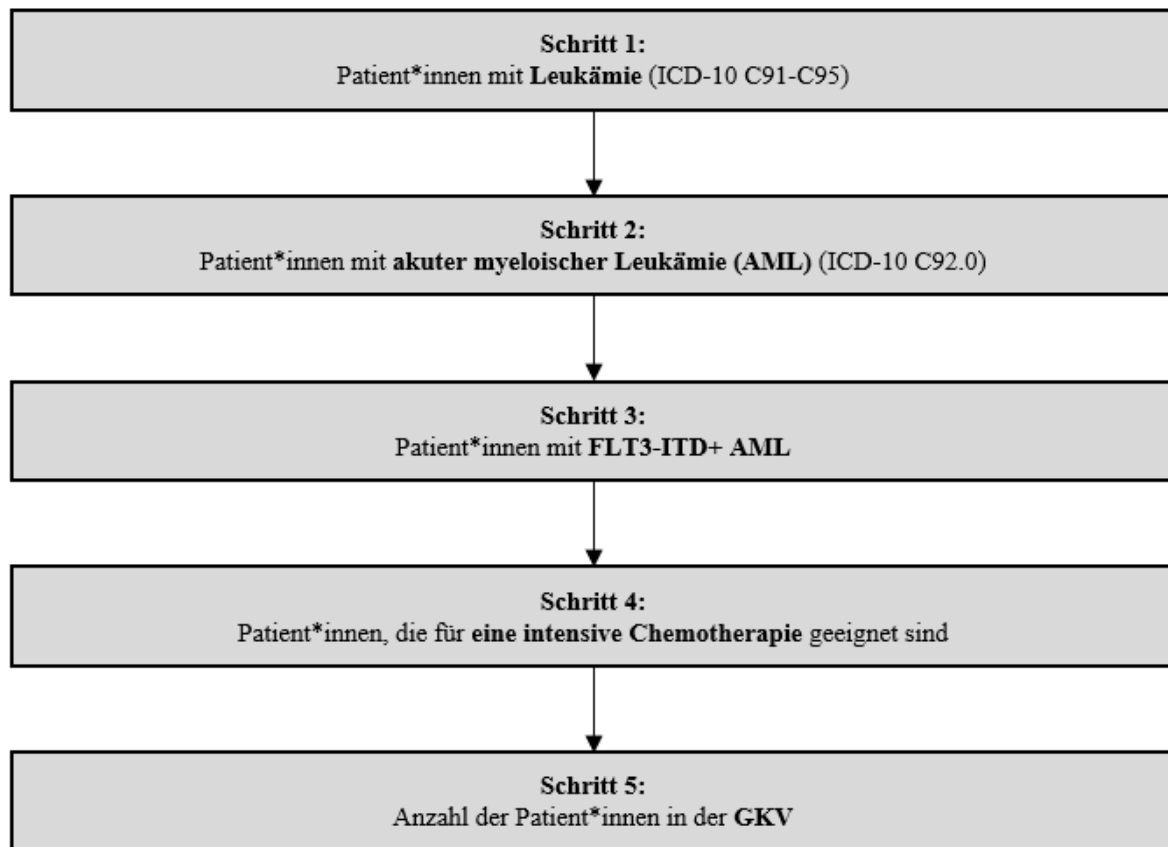


Abbildung 3-2: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient\*innen in der GKV-Zielpopulation

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; FLT3-ITD: FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

### Schritt 1: Patient\*innen mit Leukämie (ICD-10 C91-C95)

Als Ausgangswert für die Bestimmung der Zielpopulation wird die Inzidenz der Patient\*innen mit einer Leukämie gemäß ICD-10 C91-C95 für das Jahr 2020 von insgesamt 13.560 neu diagnostizierten Personen (5.640 Frauen, 7.920 Männer) herangezogen.

Da die Anzahl an neuerkrankten Patient\*innen in den letzten Jahren stabil geblieben ist, wird davon ausgegangen, dass die Patientenzahl von 2020 auch für das Jahr 2024 valide ist (50).

### Schritt 2a: Patient\*innen mit akuter myeloischer Leukämie

Zur Berechnung des nächsten Schrittes wird der Anteil der AML an der Gesamtzahl der Leukämien betrachtet. Laut RKI beträgt der Anteil der AML an allen Leukämien 27 % für Frauen bzw. 22 % für Männer (6). Demnach sind 1.523 Frauen und 1.742 Männer (insgesamt 3.265 Patient\*innen) im Jahr 2024 neu an einer AML erkrankt.

Direkte Angaben zur Inzidenzrate der AML sind in der DGHO-Leitlinie enthalten. Gemäß DGHO liegt die rohe Inzidenzrate der AML bei ca. 3,7 Erkrankungen pro 100.000 Einwohnern

(3). Bezogen auf einen Bevölkerungsstand von 84.358,8 Mio. Einwohner im Jahr 2022 (Stand: 31.12.2022) ergeben sich 3.121 AML-Patient\*innen.

Somit ergeben sich insgesamt 3.121 bis 3.265 neuerkrankte AML-Patient\*innen.

### **Schritt 2b: Erwachsene Patient\*innen mit akuter myeloischer Leukämie**

Weiterhin muss die Zielpopulation auf Basis des ZfKD und der DGHO auf erwachsene AML-Patient\*innen eingeschränkt werden. Daher wird näherungsweise der Anteil der Neuerkrankungen der Patient\*innen ab 18 Jahren an allen Patient\*innen mit einer myeloischen Leukämie (C92) gemäß ZfKD berechnet, der für das Jahr 2019 bei 98,17 % liegt (50).

Somit ergeben sich insgesamt 3.064 bis 3.205 erwachsene, neuerkrankte AML-Patient\*innen.

### **Schritt 3: Patient\*innen mit FLT3-ITD-Mutation**

Für die Abbildung von aktuellen Daten zum Anteil der Patient\*innen mit FLT3-ITD-Mutation liegen keine bundesweiten Daten vor. Daher wurde eine ausführliche Literaturrecherche nach Primärpublikationen mit Relevanz für den deutschen Versorgungskontext durchgeführt. Insgesamt wurden wenige Publikationen identifiziert, die die Inzidenz der FLT3-ITD Mutation bei neu diagnostizierter AML in einer unselektierten Population und über alle Altersgruppen beschreiben.

Die größte populationsbasierte Registerstudie aus Deutschland zu diesem Thema wurde von der deutsch-österreichische AML-Studiengruppe (AMLSG) durchgeführt. In der AMLSG-BiO Registerstudie wurden zwischen Januar 2012 und Dezember 2014 insgesamt 3.525 erwachsene Patient\*innen mit neu diagnostizierter AML an 63 Zentren eingeschlossen. Insgesamt wurde bei 18,9 % der neu diagnostizierten Fälle eine FLT3-ITD Mutation detektiert (55). Zwei weitere Publikationen beschreiben die Verteilung von FLT3-ITD Mutationen in einer unselektierten Population bei neu diagnostizierter AML in Deutschland und kommen zu ähnlichen Werten. Schnittger et al., berichten von einer Inzidenz von 23,3 % auf Basis von 1.003 Proben in der German AML Cooperative Group (AMLCG) Studie (61). Eine weitere Studie berichtet auf Basis von 979 Patient\*innendaten eine Häufigkeit der FLT3-ITD Mutation von 20,4 %, d.h. innerhalb der Spanne der AMLSG-BiO und der AMLCG Studie (45).

Für die weitere Berechnung wird entsprechend ein prozentualer Anteil der FLT3-ITD Mutation an allen AML-Fällen von 18,9 % bis 23,3 % angenommen.

Somit ergeben sich insgesamt 579 bis 747 erwachsene, neuerkrankte FLT3-ITD-positive AML-Patient\*innen.

### **Schritt 4: Patient\*innen, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind**

Quizartinib wird angewendet in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist. Damit fallen nur

Patient\*innen in die Zielpopulation, die für eine entsprechende Chemotherapie in Frage kommen.

Zur Herleitung der Gesamtzahl der Patient\*innen im Anwendungsgebiet, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, wurden eine systematische Literaturrecherche durchgeführt und darüber hinaus eigene Versorgungsdaten herangezogen. Insgesamt konnten drei relevante Quellen ermittelt werden (58, 62, 63).

Insgesamt gibt es nur limitierte Angaben aus der Literatur zum Anteil von neu diagnostizierten AML-Patient\*innen, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

As Untergrenze werden die Angaben aus dem Midostaurin Dossier mit ca. 58 % herangezogen, auch wenn diese vom IQWiG als mit Unsicherheit behaftet eingestuft wurden (63).

Als Obergrenze wird die Publikation des schwedischen akute Leukämie Registers herangezogen, welches 98 % aller schwedischen Patient\*innen mit einer AML-Diagnose zwischen 1997 und 2005 mit AML (n = 2.767) eingeschlossen hat, wurden 62 % der Patient\*innen mit einer intensiven Chemotherapie behandelt (62).

Zur Validierung wurden die Angaben aus der Literatur mit Versorgungsdaten spezifisch für FLT3-ITD-positive AML-Patient\*innen abgeglichen. Gemäß den Versorgungsdaten erhielten 61 % der neu diagnostizierten FLT3-ITD-positiven AML-Patient\*innen eine intensive Chemotherapie in der Induktionstherapie (58). Die Angaben aus den Versorgungsdaten sind somit in der gleichen Größenordnung wie die Angaben aus der Literatur.

Die AMLSG BiO-Studie mit einem Anteil von 71,12 % an AML-Patientinnen, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, wird für diesen Berechnungsschritt nicht herangezogen (55). In einem vergangenen Verfahren hat das IQWiG diese Angaben als tendenziell überschätzt eingestuft, da im AMLSG-BiO-Register Patientinnen und Patienten höheren Alters im Vergleich zu anderen bevölkerungsbasierten Krebsregistern unterrepräsentiert sind (53, 55).

Im Folgenden wird daher ein Anteil an Patient\*innen, die für eine Standard-Chemotherapie geeignet sind, von 58 % bis 62 % angenommen.

Somit ergeben sich in der Zielpopulation insgesamt 336 bis 463 erwachsene, neuerkrankte FLT3-ITD-positive AML-Patient\*innen, die für eine Standardchemotherapie geeignet sind.

### **Schritt 5: Patient\*innen in der GKV**

Für die Berechnung der Anzahl der Patient\*innen in der GKV wird von einem Anteil von 87,37 % GKV-Versicherten an der Gesamtpopulation ausgegangen. Zur Ermittlung dieses Anteils wurden die zuletzt verfügbaren Daten des Bundesministeriums für Gesundheit zur Gesamtzahl der GKV-Versicherten (64) sowie die zuletzt verfügbaren Daten des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand in Deutschland herangezogen (65).

Tabelle 3-6: Ermittlung des Anteils der Patient\*innen in der GKV

	Anzahl	Anteil
Gesamtbevölkerung in Deutschland <sup>a</sup>	84.358.845	
GKV-Versicherte <sup>b</sup>	73.629.888	87,37 %

a: Stand 31.12.2022  
b: Im Jahr 2022 (Jahresdurchschnitt 2022)  
Abkürzung: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung  
Quelle: (65, 64)

Bezogen auf die in Schritt 4 berechnete Spanne von 336 bis 463 Patient\*innen mit neu diagnostiziertem FLT3-ITD-positiver AML, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, ergibt sich eine Anzahl von **293 bis 405 GKV-Patient\*innen in der Zielpopulation**.

### Zusammenfassung

Die einzelnen Schritte und die zugrundeliegenden Anteile zur Herleitung der Anzahl der Patient\*innen in der Zielpopulation sind in Tabelle 3-7 zusammengefasst.

Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der Patient\*innen in der Zielpopulation

Schritt	Anteil	Anzahl an Patienten*innen <sup>a</sup>		Quellen
		Untergrenze	Obergrenze	
Schritt 1: Patient*innen mit Leukämie (ICD-10 C91-C95)	-	-	13.560	(50)
Schritt 2a: Patient*innen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) (ICD10 C.92.0)	27 % Frauen, 22 % Männer	3.121	3.265	(3, 6)
Schritt 2b: Erwachsene Patient*innen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) (ICD10 C.92.0)	Erwachsene: 98,17 %	3.064	3.205	
Schritt 3: Patient*innen mit FLT3-ITD+ AML	18,9 % bis 23,3 %	579	747	(55, 61)
Schritt 4: Patient*innen mit FLT3-ITD+ AML, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	58 % bis 62 %	336	463	(47, 55)
Schritt 5: (GKV-Versicherte – Zielpopulation) Patient*innen mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	87,37 %	<b>293<sup>b</sup></b>	<b>405<sup>b</sup></b>	(64, 65)

a: Bei der Herleitung der Zahlen wurde grundsätzlich mit ungerundeten Werten gerechnet.  
b: Die GKV-Zielpopulation stellt eine deutliche Überschätzung der tatsächlichen Anzahl der behandelten Patient\*innen über alle Therapiephasen der Induktion, Konsolidierung und Erhaltung im AWG dar. Von den Patient\*innen in der Induktionsphase erhalten nur ca. 65 % eine nachfolgende Konsolidierungstherapie. Von den Patient\*innen in der Konsolidierungsphase erhalten nur ca. 65 % eine nachfolgende Erhaltungstherapie (58, 59).

Schritt	Anteil	Anzahl an Patienten*innen <sup>a</sup>		Quellen
		Untergrenze	Obergrenze	
Abkürzungen: AML: akute myeloische Leukämie; FLT3-ITD: FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme				
Quelle: (60)				

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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
Quizartinib	Erwachsene Patient*innen mit neu diagnostizierter FLT3-ITD - positiver AML	beträchtlich	293 bis 405 <sup>a</sup>
a: Die GKV-Zielpopulation stellt eine deutliche Überschätzung der tatsächlichen Anzahl der behandelten Patient*innen über alle Therapiephasen der Induktion, Konsolidierung und Erhaltung im AWG dar. Von den Patient*innen in der Induktionsphase erhalten nur ca. 65 % eine nachfolgende Konsolidierungstherapie. Von den Patient*innen in der Konsolidierungsphase erhalten nur ca. 65 % eine nachfolgende Erhaltungstherapie (58, 59).			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben beruhen auf der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl an Patient\*innen in der Zielpopulation und dem in Modul 4A, Abschnitt 4.4.2 beschriebenen Ausmaß des Zusatznutzens. In der Gesamtschau konnte bei erwachsenen Patient\*innen mit neu diagnostizierter, FLT3-ITD-positiver AML, für Quizartinib ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden.

### 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.*

Die Charakterisierung der Zielpopulation ergibt sich aus der Fachinformation zu Quizartinib. Für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde insbesondere auf deutsche und internationale Leitlinien sowie auf Sekundärliteratur zurückgegriffen. Es wurde eine orientierende Recherche durchgeführt. Für die Beschreibung der Epidemiologie der akuten myeloischen Leukämie und zur Bestimmung der Anzahl der Patient\*innen in der Zielpopulation wurden Daten des RKI, des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen sowie Angaben aus der Primärliteratur verwendet. Relevante Primär- und Sekundärliteratur wurde mithilfe einer orientierenden Recherche in PubMed (Medline) identifiziert. Die entsprechenden Quellen sind im Text zitiert und der Referenzliste in Abschnitt 3.2.7 zu entnehmen.

### **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. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation VANFLYTA (Stand November 2023) 2023.
2. Yu J, Li Y, Zhang D, Wan D, Jiang Z. Clinical implications of recurrent gene mutations in acute myeloid leukemia, *Experimental hematology & oncology* 2020; 9: 4.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Akute Myeloide Leukämie (AML) (Stand: 08/2023), Verfügbar unter: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@_@guideline/html/index.html). [Zugriff am: 04.01.2024].
4. Kouchkovsky I de, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update', *Blood cancer journal* 2016; 6: e441.
5. Scadden DT, Longo DL. Hämatopoetische Stammzellen, Verfügbar unter: [https://eref.thieme.de/images/supmat/9783940615503\\_089.pdf](https://eref.thieme.de/images/supmat/9783940615503_089.pdf). [Zugriff am: 04.01.2024].
6. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020, 14. Ausgabe, Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 19.12.2023].
7. Brandts C, Kim T, Serve H. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen (Stand 08/2018), Verfügbar unter: <https://www.leukaemihilfe-rhein-main.de/files/filemanager/akute-myeloische-leukaemie.pdf>. [Zugriff am: 04.01.2024].
8. Fircanis S, Merriam P, Khan N, Castillo JJ. The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: an updated meta-analysis of epidemiological studies, *American journal of hematology* 2014; 89: E125-32.
9. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia, *The New England journal of medicine* 2015; 373: 1136–1152.
10. Dong Y, Shi O, Zeng Q, Lu X, Wang W, Li Y, Wang Q. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017, *Experimental hematology & oncology* 2020; 9: 14.
11. Walter MJ, Shen D, Ding L, Shao J, Koboldt DC, Chen K, Larson DE, McLellan MD, Dooling D, Abbott R, Fulton R, Magrini V, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, O'Laughlin M, Fan X, Grillot M, Witowski S, Heath S, Frater JL, Eades W, Tomasson M, Westervelt P, DiPersio JF, Link DC, Mardis ER, Ley TJ, Wilson RK, Graubert TA. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia, *The New England journal of medicine* 2012; 366: 1090–1098.
12. 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.
13. Kazi JU, Rönstrand L. FMS-like Tyrosine Kinase 3/FLT3: From Basic Science to Clinical Implications, *Physiological reviews* 2019; 99: 1433–1466.
14. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia, *Blood* 2002; 100: 1532–1542.



15. Levis M, Small D. FLT3 tyrosine kinase inhibitors, *International journal of hematology* 2005; 82: 100–107.
16. Patnaik MM. The importance of FLT3 mutational analysis in acute myeloid leukemia, *Leukemia & lymphoma* 2018; 59: 2273–2286.
17. 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.
18. Larrosa-Garcia M, Baer MR. FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Current Status and Future Directions, *Molecular cancer therapeutics* 2017; 16: 991–1001.
19. 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.
20. 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.
21. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA, Walker H, Wheatley K, Bowen DT, Burnett AK, Goldstone AH, Linch DC. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials, *Blood* 2001; 98: 1752–1759.
22. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, Berti E, Busque L, Chan JKC, Chen W, Chen X, Chng W-J, Choi JK, Colmenero I, Coupland SE, Cross NCP, Jong D de, Elghetany MT, Takahashi E, Emile J-F, Ferry J, Fogelstrand L, Fontenay M, Germing U, Gujral S, Haferlach T, Harrison C, Hodge JC, Hu S, Jansen JH, Kanagal-Shamanna R, Kantarjian HM, Kratz CP, Li X-Q, Lim MS, Loeb K, Loghavi S, Marcogliese A, Meshinchi S, Michaels P, Naresh KN, Natkunam Y, Nejati R, Ott G, Padron E, Patel KP, Patkar N, Picarsic J, Platzbecker U, Roberts I, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Tembhare P, Tyner J, Verstovsek S, Wang W, Wood B, Xiao W, Yeung C, Hochhaus A. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms, *Leukemia* 2022; 36: 1703–1719.
23. 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.
24. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A, Buske C. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2020; 31: 697–712.

25. Percival M-E, Estey E. Emerging treatments in acute myeloid leukemia: current standards and unmet challenges, *Clinical advances in hematology & oncology* : H&O 2017; 15: 632–642.
26. McMahon CM, Luger SM. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia: What is the future?, *Seminars in hematology* 2019; 56: 102–109.
27. Czerw T, Labopin M, Gorin N-C, Giebel S, Blaise D, Meloni G, Pigneux A, Bosi A, Veelken J, Ferrara F, Schaap N, Lemoli RM, Cornelissen JJ, Beohou E, Nagler A, Mohty M. Long-term follow-up of patients with acute myeloid leukemia surviving and free of disease recurrence for at least 2 years after autologous stem cell transplantation: A report from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, *Cancer* 2016; 122: 1880–1887.
28. Heinicke T, Krahl R, Kahl C, Cross M, Scholl S, Wolf H-H, Hähling D, Hegenbart U, Peter N, Schulze A, Florschütz A, Schmidt V, Reifenrath K, Zojer N, Junghanss C, Sayer HG, Maschmeyer G, Späth C, Hochhaus A, Fischer T, Al-Ali HK, Niederwieser D. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improves long-term outcome for relapsed AML patients across all ages: results from two East German Study Group Hematology and Oncology (OSHO) trials, *Annals of hematology* 2021; 100: 2387–2398.
29. Shah A, Andersson TM-L, Racht B, Björkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study, *British journal of haematology* 2013; 162: 509–516.
30. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Wierda W, Pierce S, Shan J, Estey E. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome, *Cancer* 2006; 106: 1090–1098.
31. Deol A, Sengsayadeth S, Ahn KW, Wang H-L, Aljurf M, Antin JH, Battiwalla M, Bornhauser M, Cahn J-Y, Camitta B, Chen Y-B, Cutler CS, Gale RP, Ganguly S, Hamadani M, Inamoto Y, Jagasia M, Kamble R, Koreth J, Lazarus HM, Liesveld J, Litzow MR, Marks DI, Nishihori T, Olsson RF, Reshef R, Rowe JM, Saad AA, Sabloff M, Schouten HC, Shea TC, Soiffer RJ, Uy GL, Waller EK, Wiernik PH, Wirk B, Woolfrey AE, Bunjes D, Devine S, Lima M de, Sandmaier BM, Weisdorf D, Khoury HJ, Saber W. Does FLT3 mutation impact survival after hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia? A Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) analysis, *Cancer* 2016; 122: 3005–3014.
32. Khaled S, Al Malki M, Marcucci G. Acute Myeloid Leukemia: Biologic, Prognostic, and Therapeutic Insights, *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 2016; 30: 318–329.
33. Levis M. FLT3/ITD AML and the law of unintended consequences, *Blood* 2011; 117: 6987–6990.
34. Ravandi F, Kantarjian H, Faderl S, Garcia-Manero G, O'Brien S, Koller C, Pierce S, Brandt M, Kennedy D, Cortes J, Beran M. Outcome of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia in first relapse, *Leukemia research* 2010; 34: 752–756.
35. Sakaguchi M, Yamaguchi H, Kuboyama M, Najima Y, Usuki K, Ueki T, Oh I, Mori S, Kawata E, Uoshima N, Kobayashi Y, Kako S, Tajika K, Shono K, Kayamori K, Hagihara

- M, Kanda J, Uchiyama H, Kuroda J, Uchida N, Kubota Y, Kimura S, Kurosawa S, Date K, Nakajima N, Marumo A, Omori I, Fujiwara Y, Terada K, Yui S, Wakita S, Arai K, Kitano T, Kakihana K, Kanda Y, Ohashi K, Fukuda T, Inokuchi K. Significance of FLT3-tyrosine kinase domain mutation as a prognostic factor for acute myeloid leukemia, *International journal of hematology* 2019; 110: 566–574.
36. Mead AJ, Linch DC, Hills RK, Wheatley K, Burnett AK, Gale RE. FLT3 tyrosine kinase domain mutations are biologically distinct from and have a significantly more favorable prognosis than FLT3 internal tandem duplications in patients with acute myeloid leukemia, *Blood* 2007; 110: 1262–1270.
37. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report. Rydapt., Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rydapt-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rydapt-epar-public-assessment-report_en.pdf). [Zugriff am: 14.12.2023].
38. Erba HP, Montesinos P, Kim H-J, Patkowska E, Vrhovac R, Žák P, Wang P-N, Mitov T, Hanyok J, Kamel YM, Rohrbach JEC, Liu L, Benzohra A, Lesegetrain A, Cortes J, Perl AE, Sekeres MA, Dombret H, Amadori S, Wang J, Levis MJ, Schlenk RF. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet (London, England)* 2023; 401: 1571–1583.
39. Röllig C, Kramer M, Schliemann C, Mikesch J-H, Steffen B, Krämer A, Noppney R, Schäfer-Eckart K, Krause SW, Hänel M, Herbst R, Kunzmann V, Einsele H, Jost E, Brümmendorf TH, Scholl S, Hochhaus A, Neubauer A, Sohlbach K, Fransecky L, Kaufmann M, Niemann D, Schaich M, Frickhofen N, Kiani A, Heits F, Krümpelmann U, Kaiser U, Kullmer J, Wass M, Stölzel F, Bonin M von, Middeke JM, Thiede C, Schetelig J, Berdel WE, Ehninger G, Baldus CD, Müller-Tidow C, Platzbecker U, Serve H, Bornhäuser M. Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia?, *Blood* 2020; 136: 823–830.
40. Novartis Pharma GmbH (Novartis). Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln. Stand: Juni 2023, Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021748>. [Zugriff am: 22.12.2023].
41. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence, *Leukemia* 2019; 33: 299–312.
42. Boissel N, Cayuela JM, Preudhomme C, Thomas X, Gardel N, Fund X, Tigaud I, Raffoux E, Rousselot P, Sigaux F, Degos L, Castaigne S, Fenaux P, Dombret H. Prognostic significance of FLT3 internal tandem repeat in patients with de novo acute myeloid leukemia treated with reinforced courses of chemotherapy, *Leukemia* 2002; 16: 1699–1704.
43. Ciolli S, Vannucchi AM, Leoni F, Nozzoli C, Longo G, Salati A, Pancrazzi A, Bianchi L, Gigli F, Bosi A. Internal tandem duplications of FIt3 gene (FIt3/ITD) predicts a poor post-remission outcome in adult patients with acute non-promyelocytic leukemia, *Leukemia & lymphoma* 2004; 45: 73–78.
44. Fröhling S, Schlenk RF, Breitruck J, Benner A, Kreitmeier S, Tobis K, Döhner H, Döhner K. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60

- years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm, *Blood* 2002; 100: 4372–4380.
45. Thiede C, Steudel C, Mohr B, Schaich M, Schäkel U, Platzbecker U, Wermke M, Bornhäuser M, Ritter M, Neubauer A, Ehninger G, Illmer T. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis, *Blood* 2002; 99: 4326–4335.
  46. Brunner AM, Blonquist TM, Sadrzadeh H, Perry AM, Attar EC, Amrein PC, Ballen KK, Chen Y-B, Neuberg DS, Fathi AT. Population-based disparities in survival among patients with core-binding factor acute myeloid leukemia: a SEER database analysis, *Leukemia research* 2014; 38: 773–780.
  47. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt A-S, Hagberg O, Höglund M. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed, *Blood* 2012; 119: 3890–3899.
  48. Lennmyr EB, Karlsson K, Abrahamsson M, Ebrahim F, Lübking A, Höglund M, Juliusson G, Hallböök H. Introducing patient-reported outcome in the acute leukemia quality registries in Sweden, *European journal of haematology* 2020; 104: 571–580.
  49. Horvath Walsh LE, Rider A, Piercy J, Pike J, Wilson S, Pandya BJ, Medeiros BC. Real-World Impact of Physician and Patient Discordance on Health-Related Quality of Life in US Patients with Acute Myeloid Leukemia, *Oncology and therapy* 2019; 7: 67–81.
  50. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html). [Zugriff am: 04.01.2024].
  51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Gilteritinib (rezidierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3453/2019-12-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Gilteritinib\\_D-503.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3453/2019-12-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Gilteritinib_D-503.pdf). [Zugriff am: 20.12.2023].
  52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Venetoclax (akute myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4875/2021-06-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Venetoclax\\_D-696.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4875/2021-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Venetoclax_D-696.pdf). [Zugriff am: 20.12.2023].
  53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ivosidenib (akute myeloische Leukämie) Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6858/2023-07-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Ivosidenib\\_D-954.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6858/2023-07-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Ivosidenib_D-954.pdf). [Zugriff am: 20.12.2023].
  54. Juliusson G, Jädersten M, Deneberg S, Lehmann S, Möllgård L, Wennström L, Antunovic P, Cammenga J, Lorenz F, Ölander E, Lazarevic VL, Höglund M. The

- prognostic impact of FLT3-ITD and NPM1 mutation in adult AML is age-dependent in the population-based setting, *Blood advances* 2020; 4: 1094–1101.
55. 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 (AMLSG BiO), *Annals of hematology* 2017; 96: 1993–2003.
  56. Kraywinkel K, Spix C. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland, *Der Onkologe* 2017; 23: 499–503.
  57. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 31.12.2021), Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0001#abreadcrumb>. [Zugriff am: 20.12.2023].
  58. Daiichi Sankyo Europe GmbH. AML Patient Chart tracker Report - 2023.04.25 2023.
  59. Daiichi Sankyo, Inc. Clinical Study Report: A Phase 3, Double-blind, Placebo-controlled Study of Quizartinib Administered in Combination with Induction and Consolidation Chemotherapy, and Administered as Continuation Therapy in Subjects 18 to 75 Years Old with Newly Diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (QuANTUM-First) 2022.
  60. Daiichi Sankyo Germany GmbH. Berechnungen zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Modul 3A, Abschnitt 3.2) 2023.
  61. 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.
  62. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, Tidefelt U, Wahlin A, Höglund M. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry, *Blood* 2009; 113: 4179–4187.
  63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Midostaurin (neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie, fortgeschrittene systemische Mastozytose), Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2157/2017-10-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Midostaurin-D-319.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2157/2017-10-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Midostaurin-D-319.pdf). [Zugriff am: 04.01.2024].
  64. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. Stand: März 2023, Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2022\\_1\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf). [Zugriff am: 19.12.2023].

65. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 31. Dezember 2022, Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>. [Zugriff am: 20.12.2023].

### 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 3-9 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 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Induktionstherapie</b>				
Quizartinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	In Zyklen 1-mal täglich, oral, 2 Tabletten à 17,7 mg, an Tag 8 bis 21 eines 28-Tagezyklus	1 bis 2 Zyklen	14
+ Cytarabin		In Zyklen intravenös als Dauerinfusion, 100 – 200 mg/m <sup>2</sup> /Tag 7 Tage eines 28- Tagezyklus	1 bis 2 Zyklen	7
+ Daunorubicin <sup>a</sup>		In Zyklen intravenös, 60 mg/m <sup>2</sup> /Tag 3 Tage eines 28- Tagezyklus	1 bis 2 Zyklen	3
<b>Konsolidierungstherapie</b>				
Quizartinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	In Zyklen 1-mal täglich, oral, 2 Tabletten à 17,7 mg, an Tag 6 bis 19 eines 28-Tagezyklus	1 bis 4 Zyklen	14
+ Cytarabin		In Zyklen intravenös, < 60 Jahre: 3 g/m <sup>2</sup> ≥ 60 Jahre: 1,5 g/m <sup>2</sup> , alle 12 Stunden an Tag 1, 3 und 5 eines 28-Tagezyklus	1 bis 4 Zyklen	3
<b>Erhaltungstherapie</b>				
Quizartinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter	In Zyklen <u>Anfangsdosis</u> 1-mal täglich, oral,	<u>1. Jahr:</u> 1 bis 11 Zyklen <u>Folgejahre:</u>	28



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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	FLT3-ITD-positiver AML	1 Tablette à 26,5 mg für 2 Wochen <u>Erhaltungsdosis</u> 1-mal täglich, oral, 2 Tabletten à 26,5 mg, an allen Tagen eines 28-Tagezyklus	0 bis 13 Zyklen  <u>Gesamt:</u> Bis zu 36 Zyklen	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Induktionstherapie</b>				
<i>Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin</i>				
Cytarabin		In Zyklen intravenös als Dauerinfusion, 100 - 200 mg/m <sup>2</sup> /Tag 7 Tage eines 21-Tagezyklus	1 bis 2 Zyklen	7
+ Daunorubicin		In Zyklen intravenös, 60 mg/m <sup>2</sup> /Tag 3 Tage	1 bis 2 Zyklen	3
<i>Midostaurin in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin</i>				
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	In Zyklen 2 - mal täglich, oral, 2 Tabletten à 25 mg, an Tag 8 bis 21 eines 21-Tagezyklus	1 bis 2 Zyklen	14
+ Cytarabin		In Zyklen intravenös als Dauerinfusion, 100 - 200 mg/m <sup>2</sup> /Tag 7 Tage eines 21-Tagezyklus	1 bis 2 Zyklen	7
+ Daunorubicin		In Zyklen intravenös, 60 mg/m <sup>2</sup> /Tag 3 Tage	1 bis 2 Zyklen	3

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Konsolidierungstherapie</b>				
<i>Cytarabin</i>				
Cytarabin		In Zyklen Intravenös, < 60 Jahre: 3 g/m <sup>2</sup> ≥ 60 Jahre: 1,5 g/m <sup>2</sup> , alle 12 Stunden an Tag 1, 3 und 5 eines 21-Tagezyklus	1 bis 4 Zyklen	3
<i>Midostaurin in Kombination mit Cytarabin</i>				
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	In Zyklen 2 - mal täglich, oral, 2 Tabletten à 25 mg, an Tag 8 bis 21 eines 21-Tagezyklus	1 bis 4 Zyklen	14
+Cytarabin		In Zyklen Intravenös, < 60 Jahre: 3 g/m <sup>2</sup> ≥ 60 Jahre: 1,5 g/m <sup>2</sup> , alle 12 Stunden an Tag 1, 3 und 5 eines 21-Tagezyklus	1 bis 4 Zyklen	3
<i>Allogene Stammzelltransplantation</i>				
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Einmalige Infusion	1	1
<b>Erhaltungstherapie</b>				
<i>Azacitidin</i>				
Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	In Zyklen oral, 300 mg, Tag 1 bis 14 eines 28-Tagezyklus	1. <u>Jahr und Folgejahre:</u> 1 bis 13 Zyklen	14

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Midostaurin</i>				
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	In Zyklen 2-mal täglich, oral, 2 Tabletten à 25 mg, an allen Tagen eines 28-Tagezyklus	<u>1. Jahr:</u> 1 bis 11,5 Zyklen  <u>Folgejahr:</u> 0 bis 3,5 Zyklen  <u>Gesamt:</u> Bis zu 12 Zyklen	28
<i>Sorafenib</i>				
Sorafenib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Kontinuierlich 2-mal täglich, oral, 2 Tabletten à 200 mg	kontinuierlich	365
<p>a: Unter den Anthrazyklinen stellt Daunorubicin die wirtschaftlichste Option dar und wird daher im Folgenden zur Berechnung der Kosten verwendet.</p> <p>Abkürzungen: FLT3: FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3; ITD: Internal tandem duplications</p> <p>Quellen: (1–6)</p>				
<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>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die dargestellten Behandlungsmodalitäten für Quizartinib und der zVT wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Sofern in den entsprechenden Fachinformationen keine Angaben zu den dargestellten Behandlungsmodi enthalten sind, werden für die Darstellung in Tabelle 3-9 die in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata zugrunde gelegt.

### **Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels**

#### ***Quizartinib in Kombination mit Cytarabin und einem Anthrazyklin***

VANFLYTA wird angewendet in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungs-

chemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist (2).

Der Behandlungsmodus wird daher im Folgenden für die einzelnen Therapiephasen getrennt angegeben. Für die Berechnung der Anzahl der Induktions-, Konsolidierungs- bzw. Erhaltungszyklen wird die Fachinformation herangezogen. Es wird eine Spanne berücksichtigt, die sich aus der niedrigsten und höchsten Anzahl an Zyklen pro Phase ergibt.

### ***Induktionstherapie***

In der Induktionstherapie beträgt die empfohlene Dosis Quizartinib 35,4 mg einmal täglich (2 Tabletten à 17,7 mg) an den Tagen 8 bis 21 eines 28-Tagezyklus. Die empfohlene Dosis Cytarabin beträgt 100 bis 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag als intravenöse Dauerinfusion für 7 Tage. Die empfohlene Dosis Daunorubicin beträgt 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag intravenös für 3 Tage. Laut Fachinformation können Patient\*innen bis zu 2 Zyklen der Induktionstherapie erhalten.

### ***Konsolidierungstherapie***

In der Konsolidierungstherapie beträgt die empfohlene Dosis Quizartinib 35,4 mg einmal täglich (2 Tabletten à 17,7 mg) an den Tagen 6 bis 19 eines 28-Tagezyklus. Die empfohlene Dosis Cytarabin beträgt für Patient\*innen unter 60 Jahren 3,0 g/m<sup>2</sup> und für Patient\*innen über 60 Jahren 1,5 g/m<sup>2</sup> intravenös alle 12 Stunden an den Tagen 1, 3 und 5. Laut Fachinformation können Patient\*innen bis zu 4 Zyklen der Konsolidierungstherapie erhalten.

### ***Erhaltungstherapie***

In der Erhaltungstherapie beträgt die empfohlene Anfangsdosis Quizartinib 26,5 mg einmal täglich (1 Tablette à 26,5 mg) an den Tagen 1 bis 15 eines 28-Tagezyklus. Danach beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis Quizartinib 53 mg einmal täglich (2 Tabletten à 26,5 mg) einmal täglich ohne Pause zwischen den Zyklen. Damit ergeben sich im 1. Behandlungsjahr 1 bis 11 Zyklen und in den Folgejahren 0 bis 13 Zyklen. Laut Fachinformation können Patient\*innen bis zu 36 Zyklen der Erhaltungstherapie erhalten.

## **Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien**

### **Induktionstherapie**

#### ***Midostaurin in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin***

Rydapt® 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 (1).

In der Induktionstherapie beträgt die empfohlene Dosis Midostaurin 50 mg zweimal täglich 2 Kapseln à 25 mg an den Tagen 8 bis 21 eines 21-Tagezyklus. Die empfohlene Dosis Cytarabin beträgt 100 bis 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag als intravenöse Dauerinfusion für 7 Tage. Die

empfohlene Dosis Daunorubicin beträgt 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag intravenös für 3 Tage. Laut Fachinformation können Patient\*innen bis zu 2 Zyklen der Induktionstherapie erhalten.

### ***Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin***

Zur Induktion der Remission bei akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen und zur Behandlung anderer akuter Leukämien bei Erwachsenen und Kindern (5).

In der Induktionstherapie beträgt die empfohlene Dosis Cytarabin 100 bis 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag als intravenöse Dauerinfusion für 7 Tage. Die empfohlene Dosis Daunorubicin beträgt 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag intravenös für 3 Tage. Laut Fachinformation können Patient\*innen bis zu 2 Zyklen der Induktionstherapie erhalten.

## **Konsolidierungstherapie**

### ***Cytarabin***

In der Konsolidierungstherapie beträgt die empfohlene Dosis Cytarabin für Patient\*innen unter 60 Jahren 3,0 g/m<sup>2</sup> und für Patient\*innen über 60 Jahren 1,5 g/m<sup>2</sup> intravenös alle 12 Stunden an den Tagen 1, 3 und 5. Laut Fachinformation können Patient\*innen bis zu 4 Zyklen in der Konsolidierungsphase erhalten.

### ***Midostaurin in Kombination mit Cytarabin***

In der Konsolidierungstherapie beträgt die empfohlene Dosis Midostaurin 50 mg zweimal täglich 2 Kapseln à 25 mg an den Tagen 8 bis 21 eines 21-Tagezyklus. Die empfohlene Dosis Cytarabin beträgt für Patient\*innen unter 60 Jahren 3,0 g/m<sup>2</sup> und für Patient\*innen über 60 Jahren 1,5 g/m<sup>2</sup> intravenös alle 12 Stunden an den Tagen 1, 3 und 5. Laut Fachinformation können Patient\*innen bis zu 4 Zyklen in der Konsolidierungsphase erhalten.

### ***Allogene Stammzelltransplantation (alloHSZT)***

Die alloHSZT stellt eine Therapieoption bei Erwachsenen mit AML dar. Bei der alloHSZT handelt es sich um eine einmalige Therapie, bei der zuvor entnommene Stammzellen eines fremden Spenders infundiert werden.

## **Erhaltungstherapie**

### ***Azacitidin***

Onureg ist indiziert für die Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine komplette Remission (complete remission, CR) oder eine komplette Remission mit unvollständiger Regeneration des Blutbildes (complete remission with incomplete blood count recovery, CRi) nach einer Induktionstherapie mit oder ohne Konsolidierungstherapie erreicht haben und die nicht für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) geeignet sind, einschließlich derer, die sich dagegen entschieden haben (3).

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Azacitidin einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 14 eines 28-Tagezyklus. Laut Fachinformation soll die Behandlung fortgesetzt werden, bis eine

inakzeptable Toxizität auftritt oder nicht mehr als 15 % Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark beobachtet werden.

### **Midostaurin**

Midostaurin als Monotherapie ist in der Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission zugelassen, d. h. Midostaurin kommt sowohl für Patient\*innen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, sowie für Patient\*innen nach einer allogenen Stammzelltransplantation in Frage.

Die empfohlene Dosis Midostaurin beträgt in der Erhaltungsphase 50 mg zweimal täglich 2 Kapseln à 25 mg an den Tagen 1 bis 28 eines 28-Tagezyklus. Damit ergeben sich im 1. Behandlungsjahr 1 bis 11,5 Zyklen und im Folgejahr 0 bis 3,5 Zyklen. Laut Fachinformation können Patient\*innen bis zu 12 Zyklen in der Erhaltungsphase erhalten.

### **Sorafenib**

Sorafenib kann im Anwendungsgebiet als Off-Label Therapie in der Erhaltungstherapie für Patient\*innen nach einer allogenen Stammzelltransplantation eingesetzt werden (4).

Die empfohlene Dosis Sorafenib beträgt 400 mg zweimal täglich, d.h. je 2 Tabletten à 200 mg. Laut Fachinformation soll die Behandlung fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<b>Induktionstherapie</b>			
Quizartinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	In Zyklen 1-mal täglich, oral, 2 Tabletten à 17,7 mg,	14 bis 28

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		an Tag 8 bis 21 eines 28-Tagezyklus	
+ Cytarabin		In Zyklen intravenös als Dauerinfusion, 100 - 200 mg/m <sup>2</sup> /Tag 7 Tage eines 28- Tagezyklus	7 bis 14
+ Daunorubicin		In Zyklen intravenös, 60 mg/m <sup>2</sup> /Tag 3 Tage	3 bis 6
<b>Konsolidierungstherapie</b>			
Quizartinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	In Zyklen 1-mal täglich, oral, 2 Tabletten à 17,7 mg, an Tag 8 bis 21 eines 28-Tagezyklus	14 bis 56
+ Cytarabin		In Zyklen intravenös, < 60 Jahre: 3 g/m <sup>2</sup> ≥ 60 Jahre: 1,5 g/m <sup>2</sup> , alle 12 Stunden an Tag 1, 3 und 5 eines 28-Tagezyklus	3 bis 12
<b>Erhaltungstherapie</b>			
Quizartinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	In Zyklen <u>Anfangsdosis</u> 1-mal täglich, oral, 1 Tablette à 26,5 mg für 2 Wochen <u>Erhaltungsdosis</u> 1-mal täglich, oral, 2 Tabletten à 26,5 mg, an allen Tagen eines 28-Tagezyklus	<u>1. Jahr:</u> 28 bis 309  <u>Folgejahre:</u> 0 bis 365  <u>Gesamt:</u> Bis zu 1.008

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Induktionstherapie</b>			
<i>Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin</i>			
+ Cytarabin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	In Zyklen intravenös als Dauerinfusion, 100 - 200 mg/m <sup>2</sup> /Tag 7 Tage eines 21- Tagezyklus	7 bis 14
+ Daunorubicin		In Zyklen intravenös, 60 mg/m <sup>2</sup> /Tag 3 Tage	3 bis 6
<i>Midostaurin in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin</i>			
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	In Zyklen 2-mal täglich, oral, 2 Tabletten à 25 mg, an Tag 8 bis 21 eines 21-Tagezyklus	14 bis 28
+ Cytarabin		In Zyklen intravenös als Dauerinfusion, 100 - 200 mg/m <sup>2</sup> /Tag 7 Tage eines 28- Tagezyklus	7 bis 14
+ Daunorubicin		In Zyklen intravenös, 60 mg/m <sup>2</sup> /Tag 3 Tage	3 bis 6
<b>Konsolidierungstherapie</b>			
<i>Cytarabin</i>			
Cytarabin		In Zyklen Intravenös, < 60 Jahre: 3 g/m <sup>2</sup> ≥ 60 Jahre: 1,5 g/m <sup>2</sup> , alle 12 Stunden an Tag 1, 3 und 5 eines 21-Tagezyklus	3 bis 12
<i>Midostaurin in Kombination mit Cytarabin</i>			
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter	In Zyklen	14 bis 56



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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	FLT3-ITD-positiver AML	2-mal täglich, oral, 2 Tabletten à 25 mg, an Tag 8 bis 21 eines 21-Tagezyklus	
+Cytarabin		In Zyklen Intravenös, < 60 Jahre: 3 g/m <sup>2</sup> ≥ 60 Jahre: 1,5 g/m <sup>2</sup> , alle 12 Stunden an Tag 1, 3 und 5 eines 21-Tagezyklus	3 bis 12
<i>Allogene Stammzelltransplantation</i>			
Allogene Stammzelltransplantation		Einmalige Infusion	1
<b><i>Erhaltungstherapie</i></b>			
<i>Azacitidin</i>			
Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	In Zyklen 1-mal täglich, oral, 1 Tablette à 300 mg, an Tag 1 bis 14 eines 28-Tagezyklus	<u>1. Jahr und Folgejahre:</u> 14 bis 182
<i>Midostaurin</i>			
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	In Zyklen 2-mal täglich, oral, 2 Tabletten à 25 mg, an allen Tagen eines 28-Tagezyklus	<u>1. Jahr:</u> 28 bis 323  <u>Folgejahr:</u> 0 bis 98  <u>Gesamt:</u> Bis zu 336
<i>Sorafenib</i>			
Sorafenib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Kontinuierlich 2-mal täglich, oral 2 Tabletten à 200 mg	365
Abkürzungen: FLT3: FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3; ITD: Internal tandem duplications Quellen: (1–6)			
<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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Induktionstherapie</b>				
Quizartinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	14 bis 28	35,4 mg  2 Tabletten à 17,7 mg	495,6 mg bis 991,2 mg (28 bis 56 Tabletten à 17,7 mg = 1 bis 2 Packungen)
+ Cytarabin		7 bis 14	191 mg bis 382 mg  (100 mg bis 200 mg/m <sup>2</sup> /Tag)	1.337 mg bis 5.348 mg (2 bis 6 Packungen 10 x 100 mg Injektionslösung)
+ Daunorubicin		3 bis 6	114,6 mg  (60 mg/ m <sup>2</sup> /Tag)	343,8 mg bis 687,6 mg (18 bis 36 Packungen à 20 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)
<b>Konsolidierungstherapie</b>				
Quizartinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	14 bis 56	35,4 mg  2 Tabletten à 17,7 mg	495,6 mg bis 1.982,4 mg (28 bis 112 Tabletten à 17,7 mg = 1 bis 4 Packungen)
+ Cytarabin		3 bis 12	5.730 mg bis 11.460 mg  2 x	17.190 mg bis 137.520 mg (6 Packungen Infusionslösung à 1.000 mg + 6 Packungen Infusionslösungen à 2.000 mg) bzw. (72 Packungen Infusionslösungen à 2.000 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) <sup>a</sup>
			< 60 Jahre: 3 g/m <sup>2</sup> ≥ 60 Jahre: 1,5 g/m <sup>2</sup>	
<b>Erhaltungstherapie</b>				
Quizartinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	<u>1. Jahr:</u> 28 bis 308  <u>Folgejahre:</u> 0 bis 365	Anfangsdosis: 26,5 mg  1 Tablette à 26,5 mg  Erhaltungsdosis: 53 mg  2 Tabletten à 26,5 mg	<u>1. Jahr:</u> 1.113 mg bis 15.953 mg (42 bis 602 Tabletten à 26,5 mg = 1 bis 11 Packungen)  <u>Folgejahre:</u> 0 mg bis 19.292 mg (0 bis 728 Tabletten à 26,5 mg = 0 bis 13 Packungen)  <u>Gesamt:</u> 1.113 mg bis 53.053 mg (42 bis 2.002 Tabletten à 26,5 mg = 1 bis 36 Packungen)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Induktionstherapie</b>				
<i>Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin</i>				
Cytarabin		7 bis 14	191 mg bis 382 mg  (100 mg bis 200 mg/m <sup>2</sup> /Tag)	1.337 mg bis 5.348 mg (2 bis 6 Packungen 10 x 100 mg Injektionslösung)
+ Daunorubicin		3 bis 6	114,6 mg  (60 mg /m <sup>2</sup> /Tag)	343,8 mg bis 687,6 mg (18 bis 36 Packungen à 20 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)
<i>Midostaurin in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin</i>				
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	14 bis 28	100 mg  2 x 2 Kapseln à 25 mg	1.400 mg bis 2.800 mg (56 bis 112 Weichkapseln à 25 mg = 1 Packung)
+ Cytarabin		7 bis 14	191 mg bis 382 mg	1.337 mg bis 5.348 mg (2 bis 6 Packungen 10 x 100 mg Injektionslösung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) <sup>a</sup>
			(100 mg bis 200 mg/m <sup>2</sup> /Tag)	
+ Daunorubicin		3 bis 6	114,6 mg  (60 mg/m <sup>2</sup> /Tag)	343,8 mg bis 687,6 mg (18 bis 36 Packungen à 20 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)
<b>Konsolidierungstherapie</b>				
<i>Cytarabin Monotherapie</i>				
Cytarabin		3 bis 12	5.730 mg bis 11.460 mg  2 x < 60 Jahre: 3 g/m <sup>2</sup> ≥ 60 Jahre: 1,5 g/m <sup>2</sup>	17.190 mg bis 137.520 mg (6 Packungen Infusionslösung à 1.000 mg + 6 Packungen Infusionslösungen à 2.000 mg) bzw. (72 Packungen Infusionslösung à 2.000 mg)
<i>Midostaurin in Kombination mit Cytarabin</i>				
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	14 bis 56	100 mg  2 x 2 Kapseln à 25 mg	1.400 mg bis 5.600 mg (56 bis 224 Weichkapseln à 25 mg = 1 bis 2 Packungen)
+Cytarabin		3 bis 12	5.730 mg bis 11.460 mg  2 x < 60 Jahre: 3 g/m <sup>2</sup> ≥ 60 Jahre: 1,5 g/m <sup>2</sup>	17.190 mg bis 137.520 mg (6 Packungen Infusionslösung à 1.000 mg + 6 Packungen Infusionslösungen à 2.000 mg) bzw. (72 Packungen Infusionslösung à 2.000 mg)
<i>Allogene Stammzelltransplantation</i>				
Allogene Stammzelltransplantation		1	n.z.	n.z.
<b>Erhaltungstherapie</b>				
<i>Azacitidin</i>				
Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter	<u>1. Jahr und Folgejahre:</u> 14 bis 182	300 mg	<u>1. Jahr und Folgejahre:</u> 4.200 mg bis 54.600 mg (14 bis 182 Tabletten = 1 bis 13 Packungen)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) <sup>a</sup>
	FLT3-ITD-positiver AML			
<i>Midostaurin</i>				
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	<u>1. Jahr:</u> 28 bis 322  <u>Folgejahr:</u> 0 bis 98	100 mg  2 x 2 Kapseln à 25 mg	<u>1. Jahr:</u> 2.800 mg bis 32.200 mg (112 bis 1.288 Weichkapseln à 25 mg = 1 bis 12 Packungen)  <u>Folgejahr:</u> 0 mg bis 9.800 mg (0 bis 392 Weichkapseln à 25 mg = 0 bis 4 Packungen)  <u>Gesamt:</u> 2.800 mg bis 33.600 mg (112 bis 1.344 Weichkapseln à 25 mg = 1 bis 12 Packungen)
<i>Sorafenib</i>				
Sorafenib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	365	800 mg, 2 x 2 x 200 mg	292.000 mg (1.460 Tabletten à 200 mg = 14 Packungen)
<p>a: Die Therapiekosten pro Patient stellen die maximalen Kosten dar, wenn alle infrage kommenden Patienten über alle Behandlungsphasen der Induktion, Konsolidierung und Erhaltung mit Quizartinib behandelt würden. Es ist davon auszugehen, dass die in der Tabelle dargestellten Behandlungskosten eine Überschätzung der tatsächlichen Behandlungskosten pro Patient darstellen. Rationale: Es ist zu erwarten, dass die tatsächliche Anzahl der Behandlungszyklen pro Behandlungsphase im Versorgungskontext unter der maximal möglichen Anzahl von Zyklen pro Behandlungsphase gemäß der Fachinformation liegt.</p> <p>Abkürzungen: FLT3: FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3; ITD: Internal tandem duplications; n.z.: nicht zutreffend Quellen: (1–6)</p>				

In Tabelle 3-11 ist der Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT dargestellt. Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten pro Patient\*in für die GKV in den folgenden Abschnitten wird der G-BA-Methodik gefolgt und auf Basis des theoretischen Verbrauchs inklusive Verwurf gerechnet. Es kommt damit zu einer Überschätzung der Jahrestherapiekosten für Quizartinib und der zVT.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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).*

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient\*in basieren für Quizartinib und für die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung aus den jeweiligen Fachinformationen (1–6). Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient\*in für Arzneimittel, bei denen eine individuelle Dosierung anhand des Körpergewichts (KG) oder der Körperoberfläche (KOF) erfolgt, werden gemäß dem Vorgehen des G-BA standardisierte Durchschnittswerte für die Berechnung angenommen. Basierend auf den Maßzahlen des Mikrozensus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von gerundet 1,91 m<sup>2</sup>.

Zur Ermittlung des Jahresverbrauchs werden zunächst die pro Gabe benötigten Dosen errechnet. Auf Basis dieser ermittelten Dosen wurden, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, die entsprechenden Packungsgrößen ausgewählt und mit der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr multipliziert. Für den Verbrauch der benötigten Packungen wurde auf ganze Packungen aufgerundet.

### **Angaben zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels**

#### ***Quizartinib in Kombination mit Cytarabin und einem Anthrazyklin***

##### ***Induktionstherapie***

Die empfohlene Dosis Quizartinib beträgt 35,4 mg einmal täglich (2 Tabletten à 17,7 mg) an den Tagen 8 bis 21 eines 28-Tagezyklus. Bei 14 bis 28 Behandlungstagen ergibt sich eine Gesamtdosis von 495,6 mg bis 991,2 mg. Es ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 1 bis 2 Packungen mit 28 Tabletten à 17,7 mg = 495,6 mg bis 991,2 mg.

Die empfohlene Dosis Cytarabin beträgt 100 bis 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF in Höhe von 1,91 m<sup>2</sup> = 191 mg bis 382 mg) als Dauerinfusion an den Tagen 1 bis 7. Bei 7 bis 14 Behandlungstagen ergibt sich eine Gesamtdosis von 1.337 mg bis 5.348 mg. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro wirtschaftlichster Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 2 bis 6 Packungen mit je 10 Infusionslösungen à 1.000 mg = 2.000 mg bis 6.000 mg.

Die empfohlene Dosis Daunorubicin beträgt 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF in Höhe von 1,91 m<sup>2</sup> = 114,6 mg) intravenös für an den Tagen 1 bis 3. Bei 3 bis 6 Behandlungstagen ergibt sich eine Gesamtdosis von 343,8 mg bis 687,6 mg. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro wirtschaftlichster Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 18 bis 36 Packungen Pulver à 20 mg = 360 mg bis 720 mg.

##### ***Konsolidierungstherapie***

Die empfohlene Dosis Quizartinib beträgt 35,4 mg einmal täglich (2 Tabletten à 17,7 mg) an den Tagen 8 bis 21 eines 28-Tagezyklus. Bei 14 bis 56 Behandlungstagen ergibt sich eine

Gesamtdosis von 495,6 mg bis 1.982,4 mg. Es ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 2 bis 4 Packungen mit 28 Tabletten à 17,7 mg = 495,6 mg bis 1.982,4 mg.

Die empfohlene Dosis Cytarabin pro Gabe beträgt bei Patienten unter 60 Jahren 3 g/m<sup>2</sup> und für Patienten über 60 Jahren 1,5 g/m<sup>2</sup>. Pro Gabe entspricht dies einer Menge von 5.730 mg bis 11.460 mg Infusionslösung. Die Gabe erfolgt intravenös alle 12 Stunden an Tag 1, 3 und 5 eines 28-Tageszyklus. Dies entspricht bei 3 bis 12 Behandlungstage pro Jahr eine Gesamtdosis von 17.190 mg bis 137.520 mg. Dafür werden 6 Packungen Infusionslösung à 1.000 mg und 6 Packungen à 2.000 mg pro Jahr für die niedrigste mögliche Dosis benötigt. Für die höchste mögliche Dosis werden 72 Packungen Infusionslösung à 2.000 mg benötigt.

### ***Erhaltungstherapie***

Die Therapie wird in Zyklen durchgeführt. Die empfohlene Anfangsdosis Quizartinib beträgt eine Tablette à 26,5 mg 1-mal täglich für 2 Wochen. Nach zwei Wochen ist die Dosis auf täglich 53 mg (2 Tabletten à 26,5 mg) zu erhöhen und wird an allen Tagen eines 28-Tagezyklus gegeben. Dies entspricht 28 bis 309 Behandlungstage pro Jahr, wodurch sich ein Gesamtverbrauch von 1.113 mg bis 16.324 mg im erstem Behandlungsjahr ergibt. Zur Deckung des Verbrauchs werden 42 bis 616 Tabletten à 26,5 mg benötigt, was 1 bis 11 Packungen entspricht. In den Folgejahren werden 0 bis 19.292 mg benötigt. Dies entspricht 0 bis 728 Tabletten à 26,5 mg und damit 0 bis 13 Packungen.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Induktionstherapie***

##### *Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin*

Cytarabin wird intravenös als Dauerinfusion an 7 Tagen eines 28 Tageszyklus verabreicht. Die empfohlene Dosierung beträgt 100 – 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF in Höhe von 1,91 m<sup>2</sup> = 191 mg bis 382 mg). Bei 7 bis 14 Behandlungstagen ergibt sich eine Gesamtdosis von 1.337 mg bis 5.348 mg. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro wirtschaftlichster Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 2 bis 6 Packungen mit je 10 Infusionslösungen à 1.000 mg = 2.000 mg bis 6.000 mg.

Die empfohlene Dosis Daunorubicin beträgt 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF in Höhe von 1,91 m<sup>2</sup> = 114,6 mg) intravenös für an den Tagen 1 bis 3. Bei 3 bis 6 Behandlungstagen ergibt sich eine Gesamtdosis von 343,8 mg bis 687,6 mg. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro wirtschaftlichster Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 18 bis 36 Packungen Pulver à 20 mg = 360 mg bis 720 mg.

##### *Midostaurin in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin*

Die empfohlene Dosierung für Midostaurin beträgt zweimal täglich 2 Tabletten à 25 mg am Tag 8 bis 21 eines 21 Tageszyklus. Dies entspricht einer Tagesdosis von 100 mg. Bei einer voraussichtlichen Anzahl von 14 bis 28 Behandlungstage pro Jahr ergibt dies eine Gesamtdosis von 1.400 mg bis 2.800 mg. Dieser Bedarf wird von 56 bis 112 Weichkapseln à 25 mg gedeckt. Dies entspricht einer Packung.

Cytarabin wird intravenös als Dauerinfusion an 7 Tagen eines 28 Tageszyklus verabreicht. Die empfohlene Dosierung beträgt 100 – 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF in Höhe von 1,91 m<sup>2</sup> = 191 mg bis 382 mg). Bei 7 bis 14 Behandlungstagen ergibt sich eine Gesamtdosis von 1.337 mg bis 5.348 mg. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro wirtschaftlichster Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 2 bis 6 Packungen mit je 10 Infusionslösungen à 1.000 mg = 2.000 mg bis 6.000 mg.

Die empfohlene Dosis Daunorubicin beträgt 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF in Höhe von 1,91 m<sup>2</sup> = 114,6 mg) intravenös für an den Tagen 1 bis 3. Bei 3 bis 6 Behandlungstagen ergibt sich eine Gesamtdosis von 343,8 mg bis 687,6 mg. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro wirtschaftlichster Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 18 bis 36 Packungen Pulver à 20 mg = 360 mg bis 720 mg.

### ***Konsolidierungstherapie***

#### *Cytarabin Monotherapie*

Die empfohlene Dosis Cytarabin pro Gabe beträgt bei Patienten unter 60 Jahren 3 g/m<sup>2</sup> und für Patienten über 60 Jahren 1,5 g/m<sup>2</sup>. Pro Gabe entspricht dies einer Menge von 5.730 mg bis 11.460 mg Infusionslösung. Die Gabe erfolgt intravenös alle 12 Stunden an Tag 1, 3 und 5 eines 28-Tageszyklus. Dies entspricht bei 3 bis 12 Behandlungstage pro Jahr eine Gesamtdosis von 17.190 mg bis 137.520 mg. Dafür werden 6 Packungen Infusionslösung à 1.000 mg und 6 Packungen à 2.000 mg pro Jahr für die niedrigste mögliche Dosis benötigt. Für die höchste mögliche Dosis werden 72 Packungen Infusionslösung à 2.000 mg benötigt.

#### *Midostaurin in Kombination mit Cytarabin*

Die empfohlene Dosierung für Midostaurin beträgt zweimal täglich 2 Tabletten à 25 mg am Tag 8 bis 21 eines 21 Tageszyklus. Dies entspricht einer Tagesdosis von 100 mg. Bei einer voraussichtlichen Anzahl von 14 bis 56 Behandlungstage pro Jahr ergibt dies eine Gesamtdosis von 1.400 mg bis 5.600 mg. Dieser Bedarf wird von 56 bis 224 Weichkapseln à 25 mg gedeckt. Dies entspricht 1 bis 2 Packungen.

### ***Erhaltungstherapie***

#### *Azacitidin*

Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg täglich, welche oral in Tablettenform eingenommen wird. Die Einnahme erfolgt an Tag 1 bis 14 eines 28-Tagezyklus. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 14 bis 182 Behandlungstagen pro Jahr. Zur Deckung dieses Bedarfs werden 4.200 mg bis 54.600 mg jährlich benötigt. Dies entspricht 14 bis 182 Tabletten und damit 1 bis 13 Packungen.

#### *Midostaurin*

Die empfohlene Dosierung für Midostaurin beträgt zweimal täglich 2 Tabletten à 25 mg an allen Tagen eines 28-Tagezyklus. Dies entspricht einer Tagesdosis von 100 mg. Bei einer Anzahl von 28 bis 322 Behandlungstage im 1. Behandlungsjahr ergibt dies eine Gesamtdosis von 2.800 mg bis 32.200 mg. Dieser Bedarf wird von 112 bis 1.288 Weichkapseln à 25 mg



gedeckt und entspricht einer Anzahl von 1 bis 12 Packungen. Im Folgejahr werden 0 bis 9.800 mg und damit 0 bis 4 Packungen benötigt.

### Sorafenib

Die empfohlene Dosierung ist eine kontinuierliche Gabe von 2 Tabletten à 200 mg zweimal täglich. Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr entspricht dies 292.000 mg. Dieser Bedarf wird durch 1.460 Tabletten à 200 mg gedeckt. Dies entspricht 14 Packungen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Quizartinib (VANFLYTA) Daichii Sankyo Europe GmbH PZN: 18827622 PZN: 15623818	AVP: 9.219,76 € (17,7 mg, 28 Stück)	8.694,51 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 523,25 € <sup>b</sup> ]
	AVP: 18.381,87 € (26,5 mg, 56 Stück)	17.333,37 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 1.046,50 € <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Cytarabin (ARA-CELL 100 mg Injektion)	AVP: 48,87 € (100 mg, Injektionslösung, 10 ml)	45,09 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 1,78 € <sup>b</sup> ]

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
STADAPHARM GmbH PZN: 06983038		
Cytarabin (CYTARABIN Accord 100 mg/ml 1000 mg Inj.- /Inf.-Lsg.) Accord Healthcare GmbH PZN: 10014078	AVP: 44,21 € (1000 mg, Injektions-/Infusionslösung, 1 St)	40,65 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 1,56 € <sup>b</sup> ]
Cytarabin (CYTARABIN Accord 100 mg/ml 2000 mg Inj.- /Inf.-Lsg.) Accord Healthcare GmbH PZN: 10014084	AVP: 77,06 € (2000 mg, Injektions-/Infusionslösung, 1 St)	71,94 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 3,12 € <sup>b</sup> ]
Daunorubicin (DAUNOBLASTIN 20 mg Pulver z.Herst.e.Inj.o.Inf.Lsg.) Pfizer Pharma GmbH PZN: 03197428	AVP: 46,11 € (20 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, 1 St)	35,45 [2,00 € <sup>a</sup> ; 8,66 € <sup>b</sup> ]
Midostaurin (RYDAPT 25 mg Weichkapseln) Novartis Pharma GmbH PZN: 12673158	AVP: 15.991,76 € (25 mg, Weichkapseln, 112 St)	15.079,76 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 910,00 € <sup>b</sup> ]
Stammzelltransplantation	55.175,55 € bis 163.872,06 €	55.175,55 € bis 163.872,06 €
Azacitidin (ONUREG 300 mg Filmtabletten) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG PZN: 16610901	AVP: 17.619,24 € (300 mg, Filmtabletten, 14 St)	16.614,29 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 1.002,95 € <sup>b</sup> ]
Sorafenib (SORAFENIB AL 200 mg Filmtabletten) ALIUD Pharma GmbH PZN: 16866055	AVP: 371,26 € (200 mg, Filmtabletten, 112 St)	352,18 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 17,08 € <sup>b</sup> ]
<p>a Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel  b Rabatt nach § 130a SGB V Abs. 1  Abkürzungen: AVP: Apothekenverkaufspreis, PZN: Pharmazentralnummer, Inj: Injektion, Inf: Infusion, Lsg: Lösung</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-12 beruhen auf den Arzneimittelpreisen in der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 01. Januar 2024 ([www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de)). Sie stellen die Apothekenabgabepreise (Taxe-Verkaufspreis [VK], inklusive 19 % Mehrwertsteuer) bzw. Klinik-Einkaufspreise (Klinik-EK, inklusive 19 % Mehrwertsteuer) zu den therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf den aktuellen Taxe-VK bzw. Klinik-EK der Lauer-Taxe abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro Milligramm bzw. pro Tablette gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Bei Vorliegen eines Festbetrags wurde dieser zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten herangezogen.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 SGB V von 2,00 € je Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

### ***Allogene Stammzelltransplantation (alloHSCT)***

Bei der alloHSCT handelt es sich um eine Krankenhausleistung, deren Abrechnung über das Diagnosis Related Group (DRG)-Fallpauschalen-System erfolgt (7). Dabei erfolgt eine Vergütung nach medizinischem Behandlungsfall, deren Höhe von der Diagnose, dem Eingriff, dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Verweildauer abhängt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird von einer mittleren Verweildauer ausgegangen. In der Praxis kann diese länger bzw. kürzer ausfallen und zu Ab- oder Zuschlägen auf die Fallpauschale führen. Zur Ermittlung der Fallpauschalen wurde der Fallpauschalenkatalog (FPK) 2023 herangezogen, Zusatzentgelte (ZE) wurden gemäß Anlage 2 des FPK berücksichtigt (7).

Dabei wurden der Berechnung der Kosten für die Spende von Stammzellen oder den Fremdbezug von Stammzellen folgende Annahmen zugrunde gelegt:

- Spende von Stammzellen:  
Die Leistung Z42Z „Stammzellentnahme bei Fremdspender“ sind Krankenhausindividuelle Entgelte und sind nach § 6 Absatz 1 Satz 1 des Krankenhausentgeltgesetzes zu vereinbaren, soweit diese als Krankenhausleistung erbracht werden dürfen. Das Entgelt für die Leistung Z42Z liegt beispielsweise an der Charité - Universitätsmedizin Berlin bei 2.836,62 € (8) und wird als repräsentativer Wert für die weiteren Berechnungen herangezogen.
- Fremdbezug von Stammzellen:

Ein ggf. notwendiger Fremdbezug von Stammzellen wird über das krankenhaushausindividuelle Zusatzentgelt ZE2024-35.01 (Deutschland) bzw. ZE2024-35.02 (Europa) und ZE2024-35.03 (außerhalb Europa) abgebildet. Diese ZE liegen beispielsweise bei 13.471 € bzw. 18.146,00 € bzw. 36.659,00 €

Entsprechend liegen die Kosten für eine Stammzellentnahme bzw. den Fremdbezug von Stammzellen zwischen 2.836,62 € (Z42Z) bis 36.659,00 € (ZE2024-35.03) (8).

Die Berechnung der Kosten für die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark oder die Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen erfolgte basierend auf den folgenden Annahmen:

- Bundesbasisfallwert 2023: 4.000,71 € (9)
- Pflegeerlös/Tag 2021: 230,00 € (10)
- Berücksichtige DRG-Codes (7):
  - A04B: Knochenmarktranspl. / Stammzelltransf., allogene, außer bei Plasmozytom oder mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV, mit Gabe best. Stammzellen od. Alt. 2.058/-/P.
  - A04C: Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, 1.764 / 1.932 / 2.760 P.
  - A04D: Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV oder außer bei Plasmozytom, HLA-verschieden oder mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern
  - A04E: Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom
- Berücksichtigte ZE (7):
  - ZE162: Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten: 31,25 €
  - ZE163: Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten: 66,56 €

Hieraus errechnet sich eine Kostenspanne für die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark oder die Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen von 55.175,55 € (A04E) bis 163.872,06 € (A04B) (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Kosten der allogenen Stammzelltransplantation

DRG	Kosten pro Fallpauschale	Mittlere Verweildauer	Pflegeerlös	Kosten Fallpauschale gesamt (mittlere Verweildauer)	Zuschlag gem. Anhang 1	Kosten Stammzellentnahme (Spanne)	Gesamtkosten (Spanne)
<b>A04B</b>	86.551,36 € <sup>a</sup>	57,8	40.630,45 € <sup>b</sup>	127.181,81 € <sup>c</sup>	31,25 € <sup>d</sup>	2.836,62 € <sup>e</sup> - 36.659,00 € <sup>f</sup>	130.049,68 € - 163.872,06 €
<b>A04C</b>	73.557,05 € <sup>g</sup>	53,5	36.013,04 € <sup>h</sup>	109.570,10 € <sup>c</sup>	66,56 € <sup>d</sup>	2.836,62 € <sup>e</sup> - 36.659,00 € <sup>f</sup>	112.473,28 € - 146.295,66 €
<b>A04D</b>	41.903,44 € <sup>i</sup>	38,5	17.335,43 € <sup>j</sup>	59.238,87 € <sup>c</sup>	-	2.836,62 € <sup>e</sup> - 36.659,00 € <sup>f</sup>	62.075,49 € - - 95.897,87 €
<b>A04E</b>	36.910,55 € <sup>k</sup>	35,0	15.361,82 € <sup>l</sup>	52.272,37 € <sup>c</sup>	66,56 € <sup>d</sup>	2.836,62 € <sup>e</sup> - 36.659,00 € <sup>f</sup>	55.175,55 € - 88.997,93 €

a: Multiplikation der Bewertungsrelation (21,634) mit dem Bundesbasisfallwert von 4.000,71 €.  
b: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (230,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (3,0563) und den Berechnungstagen (mittlere Verweildauer), ergibt sich der Pflegeerlös für die Aufenthaltsdauer.  
c: Kosten Fallpauschale + Pflegeerlös bei einer mittleren Verweildauer.  
d: Zusatzentgelte: ZE162 (31,25 €) bzw. ZE163 (66,56 €)  
e: Z42Z "Stammzellentnahme bei Fremdspender"  
f: ZE2023-35.03 „Fremdbezug von Stammzellen außerhalb Europa“  
g: Multiplikation der Bewertungsrelation (18,386) mit dem Bundesbasisfallwert von 4.000,71 €.  
h: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (230,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (2,9267) und den Berechnungstagen (mittlere Verweildauer), ergibt sich der Pflegeerlös für die Aufenthaltsdauer.  
i: Multiplikation der Bewertungsrelation (10,474) mit dem Bundesbasisfallwert von 4.000,71 €.  
j: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (230,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (1,9577) und den Berechnungstagen (mittlere Verweildauer), ergibt sich der Pflegeerlös für die Aufenthaltsdauer.  
k: Multiplikation der Bewertungsrelation (9,226) mit dem Bundesbasisfallwert von 4.000,71 €.  
l: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (230,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (1,9083) und den Berechnungstagen (mittlere Verweildauer), ergibt sich der Pflegeerlös für die Aufenthaltsdauer.  
Abkürzungen: DRG: Diagnosis Related Group  
Quellen: (10, 7)

### 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 3-14 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 3-14: 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	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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Induktionstherapie</b>				
Quizartinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
+ Cytarabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	7	7 bis 14
+ Daunorubicin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3	3 bis 6
<b>Konsolidierungstherapie</b>				
Quizartinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
+ Cytarabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen	6	6 bis 24

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Zubereitung (Hilfstaxe)		
<b>Erhaltungstherapie</b>				
Quizartinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Induktionstherapie</b>				
<i>Midostaurin in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin</i>				
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
+ Cytarabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	7	7 bis 14
+ Daunorubicin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3	3 bis 6
<i>Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin</i>				
Cytarabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	7	7 bis 14
+ Daunorubicin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3	3 bis 6
<b>Konsolidierungstherapie</b>				
<i>Cytarabin Monotherapie</i>				
+ Cytarabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6	6 bis 24

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Midostaurin</i>				
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
+ Cytarabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6	6 bis 24
<i>Stammzelltransplantation</i>				
Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
<i>Erhaltungstherapie</i>				
<i>Azacitidin</i>				
Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
<i>Midostaurin</i>				
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
<i>Sorafenib</i>				
Sorafenib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Abkürzungen: FLT3: FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3; ITD: Internal tandem duplications, GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (1–6)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-14 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung pro Jahr zusammengestellt. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patient\*innen erforderlich sind.

Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jede Patient\*in infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich



laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (wie z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), werden nicht berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

### **Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel**

#### ***Quizartinib***

Für Quizartinib sind entsprechend Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich (2).

Gemäß der Fachinformation von Cytarabin und Daunorubicin ist die Herstellung einer parenteralen Lösung notwendig (5, 6).

### **Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### ***Standard-Chemotherapie***

Gemäß der Fachinformation von Cytarabin und Daunorubicin ist die Herstellung einer parenteralen Lösung notwendig (5, 6).

#### ***Midostaurin***

Für Midostaurin sind entsprechend Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich (1).

Gemäß der Fachinformation von Cytarabin und Daunorubicin ist die Herstellung einer parenteralen Lösung notwendig (5, 6).

#### ***Allogene Stammzelltransplantation***

Für die allogene Stammzelltransplantation sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich, da die Abrechnung über das DRG-Fallpauschalen-System erfolgt.

#### ***Azacitidin***

Für Azacitidin sind entsprechend Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich (3).

#### ***Sorafenib***

Für Sorafenib sind entsprechend Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich (4).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Quelle: (11)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### **Herstellung parenteraler Lösungen/Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung**

Für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung, die der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung), Anlage 3 Preisbildung für parentale Lösungen, Teil 2 (11) entnommen werden können, werden pro Gabe 100,00 € abgerechnet.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (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 3-16: 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 zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<b>Induktionstherapie</b>			
Quizartinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
+ Cytarabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) <sup>a</sup>	700 € bis 1.400 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
+ Daunorubicin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) <sup>a</sup>	300 € bis 600 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</b>	<b>1.000 € bis 2.000 €</b>
<b><i>Konsolidierungstherapie</i></b>			
Quizartinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
+ Cytarabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) <sup>a</sup>	600 € bis 2.400 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</b>	<b>600 € bis 2.400 €</b>
<b><i>Erhaltungstherapie</i></b>			
Quizartinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b><i>Induktionstherapie</i></b>			
<i>Midostaurin in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin</i>			
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
+ Cytarabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) <sup>a</sup>	700 € bis 1.400 €
+ Daunorubicin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) <sup>a</sup>	300 € bis 600 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</b>	<b>1.000 € bis 2.000 €</b>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin</i>			
Cytarabin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) <sup>a</sup>	700 € bis 1.400 €
+ Daunorubicin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) <sup>a</sup>	300 € bis 600 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</b>	<b>1.000 € bis 2.000 €</b>
<b>Konsolidierungstherapie</b>			
<i>Cytarabin Monotherapie</i>			
Cytarabin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) <sup>a</sup>	600 € bis 2.400 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</b>	<b>600 € bis 2.400 €</b>
<i>Midostaurin in Kombination mit Cytarabin</i>			
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
+ Cytarabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) <sup>a</sup>	600 € bis 2.400 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</b>	<b>600 € bis 2.400 €</b>
<i>Allogene Stammzelltransplantation</i>			
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	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	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Erhaltungstherapie</i>			
<i>Azacitidin</i>			
Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
<i>Midostaurin</i>			
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
<i>Sorafenib</i>			
Sorafenib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
<p>a: Gemäß Hilfstaxe werden für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung bei jeder Verabreichung Kosten von 100 € berechnet.</p> <p>Abkürzungen: FLT3: FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3; ITD: Internal tandem duplications, GKV: gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Quelle: (1–6, 11)</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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.

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

Tabelle 3-17: 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. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstufe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Induktionstherapie</b>					
Quizartinib (VANFLYTA 17,7 mg Tabletten) PZN: 15623818	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	8.694,51 € bis 17.389,02 €	-	-	8.694,51 € bis 17.389,02 €
+Cytarabin (ARA-CELL 100 mg Injektion) PZN: 06983038		90,18 € bis 270,54 €	700,00 € bis 1.400,00 €	-	790,18 € bis 1.670,54 €
+Daunorubicin (DAUNOBLASTIN 20 mg Pulver z.Herst.e.Inj.o.Inf. Lsg.) PZN: 03197428		957,15 € bis 1.239,84 €	300,00 € bis 600,00 €	-	1.257,15 € bis 1.839,84 €
<b>Summe</b>		9.741,84 € bis 18.899,40 €	1.000,00 € bis 2.000,00 €	-	<b>10.741,84 € bis 20.899,40 €</b>
<b>Konsolidierungstherapie</b>					
Quizartinib (VANFLYTA 17,7 mg Tabletten) PZN: 15623818	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	8.694,51 € bis 34.778,04 €	-	-	8.694,51 € bis 34.778,04 €
+Cytarabin (CYTARABIN Accord 100 mg/ml 1000 mg Inj.-/Inf.-Lsg.) PZN: 10014078  (CYTARABIN Accord 100 mg/ml 2000 mg Inj.-/Inf.-		675,54 € bis 5.179,68 €	600,00 € bis 2.400,00 €	-	1.275,54 € bis 7.579,68 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfssta-ge) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Lsg.) PZN: 10014084					
<b>Summe</b>		9.370,05 € bis 39.957,72 €	600,00 € bis 2.400,00 €	-	<b>9.970,05 € bis 42.357,72 €</b>
<b>Erhaltungstherapie</b>					
Quizartinib (VANFLYTA 26,5 mg Tabletten) PZN: 18827622	Erwachsene Patienten mit neu diagnosti- zierter FLT3- ITD-positiver AML	<u>1. Jahr:</u> 17.333,37 € bis 190.667,07 €  <u>Folgejahre:</u> 0,00 € bis 225.333,81 €  <u>Gesamt:</u> 17.333,37 € bis 624.001,32 €	-	-	<u>1. Jahr:</u> 17.333,37 € bis 190.667,07 €  <u>Folgejahre:</u> 0,00 € bis 225.333,81 €  <b><u>Gesamt:</u></b> <b>17.333,37 € bis 624.001,32 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Induktionstherapie</b>					
<b>Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin</b>					
Cytarabin (ARA-CELL 100 mg Injektion) PZN: 06983038	Erwachsene Patienten mit neu diagnosti- zierter FLT3- ITD-positiver AML	90,18 € bis 270,54 €	700,00 € bis 1.400,00 €	-	790,18 € bis 1.670,54 €
+Daunorubicin (DAUNOBLASTI N 20 mg Pulver z.Herst.e.Inj.o.Inf. Lsg.) PZN: 03197428		957,15 € bis 1.239,84 €	300,00 € bis 600,00 €	-	1.257,15 € bis 1.839,84 €
<b>Summe</b>		1.047,33 € bis 1.510,38 €	1.000,00 € bis 2.000,00 €	-	<b>2.047,33 € bis 3.510,38 €</b>
<b>Midostaurin in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin</b>					
Midostaurin (RYDAPT 25 mg Weichkapseln) PZN: 12673158	Erwachsene Patienten mit neu diagnosti- zierter FLT3-	15.079,76 €	-	-	15.079,76 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstufe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
+Cytarabin (ARA-CELL 100 mg Injektion) PZN: 06983038	ITD-positiver AML	90,18 € bis 270,54 €	700,00 € bis 1.400,00 €	-	790,18 € bis 1.670,54 €
+Daunorubicin (DAUNOBLASTIN 20 mg Pulver z.Herst.e.Inj.o.Inf. Lsg.) PZN: 03197428		957,15 € bis 1.239,84 €	300,00 € bis 600,00 €	-	1.257,15 € bis 1.839,84 €
<b>Summe</b>		16.127,09 € bis 16.590,14 €	1.000,00 € bis 2.000,00 €	-	<b>17.127,09 € bis 18.590,14 €</b>
<b>Konsolidierungstherapie</b>					
<b>Cytarabin Monotherapie</b>					
Cytarabin (CYTARABIN Accord 100 mg/ml 1000 mg Inj.-/Inf.- Lsg.) PZN: 10014078	Erwachsene Patienten mit neu diagnosti- zierter FLT3- ITD-positiver AML	675,54 € bis 5.179,68 €	600,00 € bis 2.400,00 €	-	<b>1.275,54 € bis 7.579,68 €</b>
(CYTARABIN Accord 100 mg/ml 2000 mg Inj.-/Inf.- Lsg.) PZN: 10014084					
<b>Midostaurin in Kombination mit Cytarabin</b>					
Midostaurin (RYDAPT 25 mg Weichkapseln) PZN: 12673158	Erwachsene Patienten mit neu diagnosti- zierter FLT3- ITD-positiver AML	15.079,76 € bis 30.159,52 €	-	-	15.079,76 € bis 30.159,52 €
+Cytarabin (CYTARABIN Accord 100 mg/ml 1000 mg Inj.-/Inf.- Lsg.) PZN: 10014078		675,54 € bis 5.179,68 €	600,00 € bis 2.400,00 €	-	1.275,54 € bis 7.579,68 €



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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstufe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
(CYTARABIN Accord 100 mg/ml 2000 mg Inj.-/Inf.-Lsg.) PZN: 10014084					
<b>Summe</b>		15.755,30 € bis 35.339,20 €	600,00 € bis 2.400,00 €	-	<b>16.355,30 € bis 37.739,20 €</b>
<b>Allogene Stammzelltransplantation</b>					
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	55.175,55 € bis 163.872,06 €	-	-	55.175,55 € bis 163.872,06 €
<b>Summe</b>		55.175,55 € bis 163.872,06 €	-	-	<b>55.175,55 € bis 163.872,06 €</b>
<b>Erhaltungstherapie</b>					
<b>Azacitidin</b>					
Azacitidin (ONUREG 300 mg Filmtabletten) PZN: 16610901	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	16.614,29 € bis 215.985,77 €	-	-	<b>16.614,29 € bis 215.985,77 €</b>
<b>Midostaurin</b>					
Midostaurin (RYDAPT 25 mg Weichkapseln) PZN: 12673158	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	<u>1. Jahr:</u> 15.079,76 € bis 180.957,12 €  <u>Folgejahr:</u> 0,00 € bis 60.319,04 €  <u>Gesamt:</u> 15.079,76 € bis 180.957,12 €	-	-	<u>1. Jahr:</u> 15.079,76 € bis 180.957,12 €  <u>Folgejahr:</u> 0,00 € bis 60.319,04 €  <u>Gesamt:</u> <b>15.079,76 € bis 180.957,12 €</b>
<b>Sorafenib</b>					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfssta-ge) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Sorafenib (SORAFENIB AL 200 mg Filmtabletten) PZN: 16866055	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML	4.930,52 €	-	-	4.930,52 €
Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung, PZN: Pharmazentralnummer, Inj: Injektion, Inf: Infusion, Lsg: Lösung, mg: Milligramm Quelle: (11, 12)					

### 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.*

#### Versorgungskontext

Die Zielpopulation von Quizartinib umfasst erwachsene Patient\*innen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.

Quizartinib stellt die erste zugelassene spezifisch gegen FLT3-ITD gerichtete Therapie in dieser Therapiesituation dar. Patient\*innen mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist, und für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, stehen im Anwendungsgebiet als zugelassene Therapien aktuell Chemotherapien oder eine Therapie mit dem FLT3-Inhibitor Midostaurin jeweils ggf. mit allogener Stammzelltransplantation, und bei Patient\*innen in der Erhaltungstherapie ohne Eignung für eine allogene Stammzelltransplantation Azacitidin, zur Verfügung.

Wie in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 hergeleitet, kommen im deutschen Versorgungskontext theoretisch 293 bis 405 Patient\*innen in der GKV für die Behandlung mit Quizartinib infrage.

Die Anzahl der Patient\*innen mit therapeutisch bedeutsamem Nutzen (Abschnitt 3.2.5) entspricht der Anzahl aller Patient\*innen in der Zielpopulation.

Die GKV-Zielpopulation stellt jedoch eine deutliche Überschätzung der tatsächlichen Anzahl der behandelten Patient\*innen im AWG dar. So erhalten von allen Patient\*innen in der Induktionsphase nur ca. 65 % nachfolgend eine Konsolidierungstherapie. Von den Patient\*innen in der Konsolidierungsphase erhalten anschließend nur ca. 65 % eine Erhaltungstherapie (13, 14).

Zudem kann davon ausgegangen werden, dass weitere Einflussfaktoren wie Kontraindikationen, Therapieabbrüchen, Patientenpräferenzen und weiteren zugelassenen Therapien einen Einfluss auf den tatsächliche Marktanteil von Quizartinib haben werden.

### **Patientenpräferenz/Ärztepräferenz**

Trotz des hohen therapeutischen Bedarfs ist davon auszugehen, dass sich ein Teil der potenziellen Patient\*innen aufgrund individueller Nutzenabwägungen und Präferenzen gegen eine Therapie entscheidet, oder aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand der Patient\*in oder dem Vorliegen weiterer Erkrankungen in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Quizartinib erhält. Belastbare Angaben, anhand derer geschätzt werden könnte, in welchem Ausmaß die Versorgungsanteile aus diesen Gründen beeinflusst werden, liegen nicht vor.

### **Kontraindikationen**

Gemäß Fachinformation ist Quizartinib bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Darüber hinaus ist Quizartinib bei Patient\*innen mit einem angeborenen Long-QT-Syndrom und Patient\*innen während der Stillzeit kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patient\*innen abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Aufgrund dieser Kontraindikationen ist jedoch nicht von einem wesentlichen Einfluss auf die Versorgungsanteile auszugehen.

### **Therapieabbrüche**

Für neu diagnostizierte Patient\*innen mit FLT3-ITD-positiver AML liegen noch keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Quizartinib im deutschen Versorgungsalltag vor.

Gemäß Fachinformation ist eine Unterbrechung der Behandlung mit Quizartinib bis zur Rückbildung der Nebenwirkung bzw. der Abbruch einer Behandlung mit Quizartinib vorgesehen bei:

- Verlängerung des QT-Intervalls
- Torsade de Pointes
- Polymorphe ventrikuläre Tachykardie

- Anzeichen/Symptome von lebensbedrohlichen Arrhythmien (Grad 4)
- Nicht hämatologische Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4
- Fortbestehen einer Neutropenie oder Thrombozytopenie von Grad 4 ohne aktive Knochenmarkserkrankung
- Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Die Behandlung mit Quizartinib wird überwiegend im ambulanten Bereich erwartet. Quizartinib kann sowohl stationär als auch ambulant eingesetzt werden. Da für eine Behandlung mit Quizartinib grundsätzlich keine stationäre Aufnahme der Patient\*innen erforderlich ist, wird davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Quizartinib überwiegend im ambulanten Bereich stattfinden wird. Eine Quantifizierung dieses Patientenanteils ist zum aktuellen Zeitpunkt jedoch nicht möglich.

*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.*

Die in den vorangegangenen Abschnitten hergeleiteten Kosten stellen die Maximalkosten dar, wenn alle infrage kommenden Patient\*innen über alle Therapiephasen der Induktion, Konsolidierung und Erhaltung mit Quizartinib behandelt würden. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Jahrestherapiekosten in der Versorgungsrealität für die GKV insgesamt in Bezug auf Quizartinib im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet deutlich niedriger liegen werden als die in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Kosten. Dies begründet sich wie folgt: Zum einen wird erwartet, dass nur ein Teil der Patient\*innen nach einer Induktionstherapie auch eine Konsolidierungs- bzw. Erhaltungstherapie erhält. Zum anderen wird erwartet, dass die tatsächlichen Jahrestherapiekosten deutlich unter der oberen Grenze der Spanne gemäß Abschnitt 3.3.5 liegen, da die Anzahl an Behandlungszyklen mit Quizartinib pro Therapiephase in der Versorgungsrealität deutlich unter der maximal möglichen Anzahl an Zyklen pro Therapiephase gemäß Fachinformation.

In der Zusammenschau ist jedoch – auch im Hinblick auf die sich stetig verändernde Versorgungslandschaft – keine fundierte Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und/oder ihrer Veränderungen möglich.

Daichi Sankyo verzichtet daher auf eine nachfolgende Darstellung des sich entwickelnden Marktanteils einschließlich der damit verbundenen Jahrestherapiekosten.

### 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.*

Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus sind die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. Januar 2024) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

### 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. Novartis Pharma GmbH (Novartis). Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln. Stand: Juni 2023, Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021748>. [Zugriff am: 22.12.2023].
2. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation VANFLYTA (Stand November 2023) 2023.
3. Bristol Myers Squibb Pharma EEIG (BMS). Fachinformation Onureg® Filmtabletten. Stand: Juni 2021, Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023402>. [Zugriff am: 22.12.2023].

4. Ratiopharm. Fachinformation Sorafenib-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2023, Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023485>. [Zugriff am: 22.12.2023].
5. accord. Cytarabin Fachinformation. Stand: Januar 2020, Verfügbar unter: [https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2022-07/Accord\\_Fachinformation\\_Cytarabin.pdf](https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2022-07/Accord_Fachinformation_Cytarabin.pdf). [Zugriff am: 22.12.2023].
6. Pfizer Pharma GmbH (Pfizer). Fachinformation Daunoblastin®. Stand: November 2023, Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002977>. [Zugriff am: 22.12.2023].
7. InEK GmbH. Fallpauschalen-Katalog. gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes, Verfügbar unter: [https://www.g-drug.de/content/download/12313/file/Fallpauschalenkatalog\\_2023\\_20221124.pdf](https://www.g-drug.de/content/download/12313/file/Fallpauschalenkatalog_2023_20221124.pdf). [Zugriff am: 22.12.2023].
8. Die Charite - Universitätsmedizin Berlin. Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des Krankenhausentgeltgesetzes (KHEntgG) und der Bundespflegesatzverordnung (BPfIV) sowie Unterrichtung der Patientinnen und Patienten gemäß § 8 KHEntgG / § 8 BPfIV, Verfügbar unter: [https://www.charite.de/fileadmin/user\\_upload/portal/klinikum/behandlung\\_stationaer/Entgelttarif.pdf](https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/klinikum/behandlung_stationaer/Entgelttarif.pdf). [Zugriff am: 04.01.2024].
9. GKV-Spitzenverband. Bundesbasisfallwert (BBFW). Stand 2023, Verfügbar unter: <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/bundesbasisfallwert.jsp>. [Zugriff am: 22.12.2023].
10. AOK. Verhandlung des Pflegebudgets, Verfügbar unter: <https://www.aok.de/gp/verwaltung/budgetverhandlungen/somatische-krankenhaeuser/verhandlung-des-pflegebudgets>. [Zugriff am: 22.12.2023].
11. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 1. März 2022, Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf). [Zugriff am: 03.01.2024].
12. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für Quizartinib und die zVT.
13. Daiichi Sankyo Europe GmbH. AML Patient Chart tracker Report - 2023.04.25 2023.
14. Daiichi Sankyo, Inc. Clinical Study Report: A Phase 3, Double-blind, Placebo-controlled Study of Quizartinib Administered in Combination with Induction and Consolidation Chemotherapy, and Administered as Continuation Therapy in Subjects 18 to 75 Years Old with Newly Diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (QuANTUM-First) 2022.

### 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.*

Die folgenden Abschnitte zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Quizartinib entnommen (1).

#### **Anwendungsgebiete**

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.

#### **Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

Die Behandlung mit VANFLYTA darf nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.

Vor dem Therapiebeginn mit VANFLYTA muss bei den Patienten das Vorliegen einer FLT3-ITD-positiven AML mithilfe eines für den beabsichtigten Zweck vorgesehenen In-vitro-Diagnostikums (IVD) mit CE-Kennzeichnung bestätigt werden. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss das Vorliegen einer FLT3-ITD-positiven AML durch einen alternativen validierten Test bestätigt werden.

Vor Behandlungsbeginn sollten EKG durchgeführt und Elektrolytanomalien korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### **Dosierung**

VANFLYTA ist in Kombination mit einer Standardchemotherapie in einer Dosis von 35,4 mg (2 x 17,7 mg) einmal täglich zwei Wochen lang in jedem Induktionstherapiezyklus anzuwenden. Patienten, die eine vollständige Remission (CR, complete remission) oder eine CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi, complete remission with incomplete haematologic recovery) erreichen, sollen VANFLYTA in einer Dosis von 35,4 mg einmal täglich zwei Wochen lang in jedem Zyklus der Konsolidierungstherapie erhalten und anschließend eine Erhaltungstherapie mit VANFLYTA allein, die mit 26,5 mg einmal täglich begonnen wird. Nach zwei Wochen ist die Erhaltungsdosis auf 53 mg (2 x 26,5 mg) einmal täglich zu erhöhen, wenn das nach der Fridericia-Formel korrigierte QT-Intervall (QTcF)

$\leq 450$  ms beträgt (siehe Tabelle 3-19 und Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Mono-Erhaltungstherapie kann über bis zu 36 Zyklen durchgeführt werden.

Zusätzliche Informationen zur Dosierung sind Tabelle 3-18 bis Tabelle 3-20 zu entnehmen.

Tabelle 3-18: Dosierungsschema

Einleitung der VANFLYTA-Therapie	Induktion <sup>a</sup>	Konsolidierung <sup>b</sup>	Erhaltung
	Beginn an Tag 8 (Für Dosierungsschemata 7 + 3) <sup>c</sup>	Beginn an Tag 6	Erster Tag der Erhaltungstherapie
Dosis	35,4 mg einmal täglich	35,4 mg einmal täglich	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anfangsdosis 26,5 mg einmal täglich zwei Wochen lang, wenn QTcF <math>\leq 450</math> ms ist.</li> <li>Nach zwei Wochen, wenn QTcF <math>\leq 450</math> ms ist, ist die Dosis auf 53 mg einmal täglich zu erhöhen.</li> </ul>
Dauer (28-tägiger Zyklus)	Zwei Wochen in jedem Zyklus	Zwei Wochen in jedem Zyklus	Einmal täglich ohne Pause zwischen den Zyklen für bis zu 36 Zyklen.
<sup>a</sup> Die Patienten können bis zu 2 Zyklen der Induktionstherapie erhalten. <sup>b</sup> Patienten können bis zu 4 Zyklen der Konsolidierungstherapie erhalten. <sup>c</sup> Beim Schema 5 + 2 als zweitem Induktionszyklus wird an Tag 6 mit VANFLYTA begonnen.			

### Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Bei Patienten, die anschließend eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten, ist VANFLYTA 7 Tage vor Beginn eines Konditionierungsregimes abzusetzen. Die Behandlung kann nach erfolgter Transplantation auf der Grundlage der Leukozytenzahl und nach Ermessen des behandelnden Arztes bei Patienten mit ausreichender hämatologischer Erholung und mit einer Graft-versus-Host-Reaktion (GVHD)  $\leq$  Grad 2, die keine Einleitung einer neuen systemischen GVHD-Therapie innerhalb von 21 Tagen erfordert, entsprechend den oben beschriebenen Dosierungsempfehlungen wieder aufgenommen werden.

### Dosisanpassungen

Die Behandlung mit VANFLYTA darf nur dann begonnen werden, wenn das QTc-FIntervall  $\leq 450$  ms ist (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Für empfohlene Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen siehe Tabelle 3-19. Für Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen und/oder gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren siehe Tabelle 3-20.



Tabelle 3-19: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Empfohlene Maßnahme
QTcF 450-480 ms (Grad 1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weiterbehandlung mit der VANFLYTA-Dosis.</li> </ul>
QTcF 481-500 ms (Grad 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion der VANFLYTA-Dosis (siehe Tabelle 3-20) ohne Unterbrechung.</li> <li>• Weiterbehandlung mit VANFLYTA in der vorherigen Dosis im nächsten Zyklus, wenn das QTcF auf &lt; 450 ms zurückgegangen ist. Engmaschige Überwachung des Patienten auf eine QT-Verlängerung im ersten Zyklus mit der erhöhten Dosis.</li> </ul>
QTcF $\geq$ 501 ms (Grad 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung der VANFLYTA-Behandlung.</li> <li>• Wiederaufnahme der VANFLYTA-Behandlung mit einer reduzierten Dosis (siehe Tabelle 3-20) nach Rückkehr des QTcF auf &lt; 450 ms.</li> <li>• Die Dosis darf während der Erhaltungstherapie nicht auf 53 mg einmal täglich erhöht werden, wenn während der Induktion und/oder Konsolidierung ein QTcF &gt; 500 ms festgestellt wurde und vermutet wird, dass dies mit VANFLYTA zusammenhängt. Die einmal tägliche Dosis von 26,5 mg ist beizubehalten.</li> </ul>
Wiederkehrendes QTcF $\geq$ 501 ms (Grad 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VANFLYTA ist dauerhaft abzusetzen, wenn trotz angemessener Dosisreduktion und Korrektur/Ausschaltung anderer Risikofaktoren (z. B. Serumelektrolytanomalien, das QT-Intervall verlängernde Begleitmedikamente) erneut ein QTcF &gt; 500 ms auftritt.</li> </ul>
Torsade de Pointes; polymorphe ventrikuläre Tachykardie; Anzeichen/Symptome von lebensbedrohlichen Arrhythmien (Grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VANFLYTA ist dauerhaft abzusetzen.</li> </ul>
Nicht hämatologische Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung der VANFLYTA-Behandlung.</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis bei Besserung der Nebenwirkung zu <math>\leq</math> Grad 1.</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit einer reduzierten Dosis (siehe Tabelle 3-20) bei Besserung der Nebenwirkung zu &lt; Grad 3.</li> <li>• Endgültiges Absetzen der Behandlung bei Fortbestehen einer Nebenwirkung von Grad 3 oder 4, bei welcher ein Zusammenhang mit VANFLYTA vermutet wird, über einen Zeitraum von mehr als 28 Tagen.</li> </ul>
Fortbestehen einer Neutropenie oder Thrombozytopenie von Grad 4 ohne aktive Knochenmarkerkrankung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosisreduktion (siehe Tabelle 3-20).</li> </ul>

Die Grade sind gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 des National Cancer Institute (NCI CTCAE v4.03) angegeben.

*Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen und/oder gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren*

Tabelle 3-20: Dosisanpassungen nach Behandlungsphase bei Nebenwirkungen und/oder gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren während der Behandlung mit VANFLYTA

Behandlungsphase	Volle Dosis	Dosisreduktionen		
		Nebenwirkung	Gleichzeitig angewendete starke CYP3A-Inhibitoren	Nebenwirkung und gleichzeitig angewendete starke CYP3A-Inhibitoren
Induktion oder Konsolidierung	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Unterbrechung
Erhaltung (erste zwei Wochen)	26,5 mg	Unterbrechung	17,7 mg	Unterbrechung
Erhaltung (nach zwei Wochen)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

*Versäumte Dosis oder Erbrechen*

Wenn die Einnahme einer Dosis von VANFLYTA versäumt wurde oder nicht zur üblichen Zeit erfolgt ist, sollte der Patient die Dosis so bald wie möglich am selben Tag einnehmen und am Folgetag das übliche Einnahmeschema fortsetzen. Der Patient darf nicht zwei Dosen am gleichen Tag einnehmen.

Falls es nach der Einnahme von VANFLYTA zu Erbrechen kommt, darf der Patient an diesem Tag keine weitere Dosis einnehmen, sondern sollte die nächste Dosis am Folgetag zur üblichen Zeit einnehmen.

***Besondere Patientengruppen****Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

*Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen.

VANFLYTA wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientenpopulation nicht nachgewiesen wurden.

*Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen.

VANFLYTA wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (ClCr < 30 ml/min, Schätzung nach Cockcroft-Gault) empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von VANFLYTA bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

#### **Art der Anwendung**

VANFLYTA ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Tabletten sind täglich zu etwa der gleichen Tageszeit mit oder unabhängig von den Mahlzeiten einzunehmen.

#### **Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Angeborenes Long-QT-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)**

##### *Verlängerung des QT-Intervalls*

Quizartinib ist mit einer Verlängerung des QT-Intervalls verbunden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Verlängerung des QT-Intervalls kann das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien oder Torsade de Pointes erhöhen. Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom und/oder einer Vorgeschichte mit Torsade de Pointes waren von dem Quizartinib-Entwicklungsprogramm ausgeschlossen. VANFLYTA darf bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom nicht angewendet werden.

VANFLYTA ist bei Patienten mit einem signifikanten Risiko für das Auftreten eines verlängerten QT-Intervalls mit Vorsicht anzuwenden. Dies schließt auch Patienten ein, bei denen eine nicht eingestellte oder signifikante kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt (z. B. Herzblock zweiten oder dritten Grades (ohne Schrittmacher) in der Anamnese, Herzinfarkt in den letzten 6 Monaten, unkontrollierte Angina pectoris, unkontrollierte Hypertonie, kongestive Herzinsuffizienz, Vorgeschichte mit klinisch relevanten ventrikulären Arrhythmien oder Torsade de Pointes) und Patienten, die Begleitmedikamente erhalten, von denen bekannt ist, dass sie zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen. Die Elektrolytwerte sollten im Normalbereich gehalten werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die Behandlung mit VANFLYTA darf nicht begonnen werden, wenn das QTcF-Intervall länger als 450 ms ist.

Während der Induktion und Konsolidierung sollten EKG vor Therapiebeginn und dann einmal wöchentlich während der Quizartinib-Behandlung oder je nach klinischer Indikation auch häufiger durchgeführt werden.

Während der Erhaltung sollten EKG vor der Therapieeinleitung und dann einmal wöchentlich im ersten Monat nach der Einleitung und Erhöhung der Dosis und danach je nach klinischer Indikation durchgeführt werden. Die Anfangsdosis der Erhaltungstherapie darf nicht erhöht werden, wenn das QTcF-Intervall länger als 450 ms ist (siehe Tabelle 3-18).

Bei Patienten, bei denen eine Verlängerung des QT-Intervalls mit Anzeichen oder Symptomen einer lebensbedrohlichen Arrhythmie auftritt, ist VANFLYTA dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit einem signifikanten Risiko für das Auftreten eines verlängerten QT-Intervalls und von Torsade de Pointes ist eine häufigere Überwachung des QT-Intervalls mittels EKG erforderlich.

Vor und während der Behandlung mit VANFLYTA muss eine Überwachung auf Hypokaliämie und Hypomagnesiämie und eine entsprechende Korrektur erfolgen. Bei Patienten mit Diarrhoe oder Erbrechen sind eine häufigere Überwachung der Elektrolytwerte und häufigere EKG durchzuführen.

#### *EKG-Überwachung bei Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern*

Bei gleichzeitiger Anwendung von VANFLYTA mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sind häufigere Überwachungen mittels EKG erforderlich (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

#### *Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren*

Die Dosis von VANFLYTA muss bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren reduziert werden, da diese die Bioverfügbarkeit von Quizartinib erhöhen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

#### *Infektionen bei älteren Patienten*

Tödliche Infektionen unter Quizartinib traten bei älteren Patienten (d. h. über 65 Jahre) häufiger auf als bei jüngeren Patienten, insbesondere in der Anfangsphase der Behandlung. Patienten über 65 Jahre sollten während der Induktion engmaschig auf das Auftreten von schweren Infektionen überwacht werden.

#### *Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen*

Aufgrund von Erfahrungen aus tierexperimentellen Untersuchungen kann Quizartinib embryofetale Schädigungen verursachen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich daher innerhalb von 7 Tagen vor dem Beginn einer Behandlung mit VANFLYTA einem Schwangerschaftstest unterziehen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit VANFLYTA sowie für mindestens 7 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis wirksam verhüten. Männliche Patienten mit

Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit VANFLYTA sowie für mindestens 4 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis wirksam verhüten (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

#### *Therapiepass*

Der verordnende Arzt muss mit dem Patienten über die Risiken der VANFLYTA-Behandlung sprechen. Der Patient erhält mit jedem Rezept einen Therapiepass (in der Arzneimittelpackung enthalten).

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

Quizartinib und sein aktiver Metabolit AC886 werden in vitro in erster Linie durch CYP3A verstoffwechselt.

#### ***Wirkung anderer Arzneimittel auf VANFLYTA***

##### *Starke CYP3A-/P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (200 mg zweimal täglich für 28 Tage), einem starken CYP3A-/P-gp-Inhibitor, mit einer Einzeldosis VANFLYTA erhöhte die Höchstkonzentration im Plasma ( $C_{max}$ ) und die Fläche unter der Kurve ( $AUC_{inf}$ ) von Quizartinib um das 1,17-Fache bzw. das 1,94-Fache und senkte die  $C_{max}$  und  $AUC_{inf}$  von AC886 um das 2,5-Fache bzw. 1,18-Fache im Vergleich zu VANFLYTA allein. Im Steady-State war die Bioverfügbarkeit ( $C_{max}$  und  $AUC_{0-24h}$ ) von Quizartinib schätzungsweise um das 1,86-Fache bzw. 1,96-Fache erhöht, während die Bioverfügbarkeit von AC886 ( $C_{max}$  und  $AUC_{0-24h}$ ) um das 1,22-Fache bzw. 1,17-Fache niedriger war. Eine erhöhte Bioverfügbarkeit von Quizartinib kann das Toxizitätsrisiko erhöhen.

Die Dosis von VANFLYTA sollte entsprechend den Angaben in der Tabelle 3-21 reduziert werden, wenn die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren nicht zu vermeiden ist. Weitere Angaben zu Dosisanpassungen sind Tabelle 3-20 zu entnehmen.

Tabelle 3-21: Dosisreduktionen bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren

Volle Dosis	Dosisreduktionen bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Beispiele für starke CYP3A-/P-gp-Inhibitoren sind Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Telithromycin und antiretrovirale Arzneimittel (bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von HIV können entweder das Risiko für Nebenwirkungen

erhöhen (z. B. Ritonavir) oder die Wirksamkeit von VANFLYTA verringern (z. B. Efavirenz oder Etravirin)).

#### *Moderate CYP3A-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol (200 mg zweimal täglich für 28 Tage), einem moderaten CYP3A-Inhibitor, mit einer Einzeldosis VANFLYTA erhöhte die  $C_{\max}$  von Quizartinib und AC886 um das 1,11-Fache bzw. 1,02-Fache und die  $AUC_{\inf}$  um das 1,20-Fache bzw. 1,14-Fache. Diese Änderung wurde nicht als klinisch relevant betrachtet. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

#### *Starke oder moderate CYP3A-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz (Einleitungstherapie mit 600 mg einmal täglich für 14 Tage), einem moderaten CYP3A-Induktor, mit einer Einzeldosis von VANFLYTA senkte die  $C_{\max}$  und die  $AUC_{\inf}$  von Quizartinib um das etwa 1,18-Fache bzw. 9,7-Fache verglichen mit VANFLYTA allein. Die  $C_{\max}$  und  $AUC_{\inf}$  von AC886 sanken um das etwa 3,1-Fache bzw. 26-Fache (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eine verringerte Bioverfügbarkeit von Quizartinib kann zu verminderter Wirksamkeit führen. Die gleichzeitige Anwendung von VANFLYTA zusammen mit starken oder moderaten CYP3A-Induktoren ist zu vermeiden.

Beispiele für starke CYP3A4-Induktoren sind Apalutamid, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin, Rifampicin sowie bestimmte pflanzliche Arzneimittel wie Johanniskraut (auch bekannt als *Hypericum perforatum*). Beispiele für moderate CYP3A4-Induktoren sind Efavirenz, Bosentan, Etravirin, Phenobarbital und Primidon.

#### *Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern*

Die gleichzeitige Anwendung von VANFLYTA mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, kann die Inzidenz von QT-Verlängerungen weiter erhöhen. Beispiele für Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern, sind unter anderem antimykotische Azole, Ondansetron, Granisetron, Azithromycin, Pentamidin, Doxycyclin, Moxifloxacin, Atovaquon, Prochlorperazin und Tacrolimus. Bei der gleichzeitigen Anwendung von VANFLYTA mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### *Magensäure-reduzierende Arzneimittel*

Der Protonenpumpeninhibitor Lansoprazol senkte die  $C_{\max}$  von Quizartinib um das 1,16-Fache und die  $AUC_{\inf}$  um das 1,05-Fache. Diese Abnahme der Quizartinib-Resorption wurde nicht als klinisch relevant betrachtet. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

#### **Wirkung von VANFLYTA auf andere Arzneimittel**

##### *Substrate von P-Glykoprotein (P-gp)*

Die gleichzeitige Anwendung von Quizartinib und Dabigatranetexilat (ein P-gp-Substrat) erhöhte die  $C_{\max}$  von gesamtem und freiem Dabigatran um 1,12-Fache bzw. 1,13-Fache und die

AUC<sub>inf</sub> von gesamtem und freiem Dabigatran um das 1,13-Fache bzw. 1,11-Fache (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Quizartinib ist ein schwacher P-gp-Inhibitor und bei gleichzeitiger Anwendung von P-gp-Substraten mit VANFLYTA wird keine Dosisanpassung empfohlen.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich daher innerhalb von 7 Tagen vor dem Beginn einer Behandlung mit VANFLYTA einem Schwangerschaftstest unterziehen.

Quizartinib kann embryofetale Schädigungen verursachen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Deshalb müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit VANFLYTA sowie für mindestens 7 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis wirksam verhüten.

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit VANFLYTA sowie für mindestens 4 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis wirksame Verhütungsmaßnahmen anwenden.

### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Quizartinib bei schwangeren Frauen vor. Aufgrund von Erfahrungen aus tierexperimentellen Studien kann Quizartinib eine embryofetale Toxizität verursachen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). VANFLYTA darf während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Schwangere Frauen sind auf das potenzielle Risiko für den Fetus hinzuweisen.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Quizartinib oder seine aktiven Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen bei gestillten Kindern dürfen Frauen während der Behandlung mit VANFLYTA und für mindestens 5 Wochen nach der letzten Dosis nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten vom Menschen über die Wirkung von Quizartinib auf die Fertilität vor. Aufgrund von Erfahrungen aus tierexperimentellen Untersuchungen könnte die männliche und weibliche Fertilität während einer Behandlung mit VANFLYTA beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

VANFLYTA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

Ein Antidot für eine Überdosierung von VANFLYTA ist nicht bekannt. Bei einer erheblichen Überdosierung sollten erforderlichenfalls unterstützende Maßnahmen ergriffen werden, wie z. B. eine Unterbrechung der Behandlung, eine Blutuntersuchung und eine EKG-Überwachung sowie eine Kontrolle der Serumelektrolyte und der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel, die bei Patienten zu einer QT-Intervall-Verlängerung und/oder Torsade de pointes führen können. Die Patienten sind symptomatisch und unterstützend zu behandeln (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

*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.

**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.*

Die folgenden Abschnitte zu den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden Anhang II B/C der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) von Quizartinib entnommen (2).

**Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

**Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen*****Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSUR)***

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.



*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.

### **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.*

Für Quizartinib wurde kein Annex des European Assessment Report (EPAR) gemäß Art. 127a (Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) erstellt. Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden Anhang IID der Produktinformation (EPAR – Product Information) von Quizartinib entnommen (2).

#### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (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).

#### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von VANFLYTA in den einzelnen Mitgliedstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Informationsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten und alle anderen Aspekte, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Informationsprogramm zielt darauf ab, das Bewusstsein des Verschreibers und des Patienten/der Pflegekraft für das Risiko von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) im Zusammenhang mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls

sowie für die Maßnahmen, die zur Verringerung dieses Risikos bei mit VANFLYTA behandelten Patienten zu ergreifen sind, zu stärken.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in allen Mitgliedstaaten, in denen VANFLYTA in den Verkehr gebracht wird, allen medizinischen Fachkräften und Patienten/Pflegekräften, die voraussichtlich VANFLYTA verschreiben, ausgeben oder anwenden, das folgende Informationspaket bereitgestellt wird:

- Informationsmaterial für den Arzt
- Informationspaket für den Patienten

#### **Informationsmaterial für den Arzt**

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal:

Der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal wird folgende wichtige Informationen enthalten:

- Beschreibung von schwerwiegenden UAW in Verbindung mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls, die bei Quizartinib aufgetreten sind
- Genaue Beschreibung des empfohlenen Dosierungsschemas von VANFLYTA: Anfangsdosis und Kriterien für die Dosisescalation
- Genaue Beschreibung der Unterbrechung oder Beendigung der Behandlung bzw. der Dosisreduktion von VANFLYTA, basierend auf der Länge des QTc-Intervalls
- Anpassung der VANFLYTA-Dosis bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren
- Handhabung der gleichzeitigen Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern
- Häufigkeit der EKG-Überwachung
- Überwachung und Management von Serumelektrolyten

#### **Informationsmaterial für den Patienten**

- Gebrauchsinformation
- Therapiepass:

Der Therapiepass wird folgende wichtige Informationen enthalten:

- Warnhinweis an medizinische Fachkräfte, dass die Behandlung mit VANFLYTA das Risiko für schwerwiegende UAW in Verbindung mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls erhöhen kann
- Wichtige Informationen für medizinische Fachkräfte, die nicht an der regelmäßigen Betreuung des Patienten beteiligt sind, zum Management des Patienten in Bezug auf eine Verlängerung des QTc-Intervalls

- Wichtige Informationen für Patienten/Pflegekräfte über die Anzeichen und Symptome von schwerwiegenden UAW in Verbindung mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls und dazu, wann sie sich an einen Arzt wenden sollen
- Kontaktinformationen des Verschreibers von VANFLYTA

*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.

#### **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.*

Der RMP benennt die im Folgenden aufgeführten Risiken und entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung (3).

##### **Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen**

Wichtige Risiken von Quizartinib sind Risiken, die spezielle Risikomanagementaktivitäten zur weiteren Untersuchung oder Minimierung des Risikos erfordern, damit das Arzneimittel sicher verabreicht werden kann. Wichtige Risiken können als identifiziert oder potenziell betrachtet werden.

Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die hinreichende Belege für einen Zusammenhang mit der Anwendung von Quizartinib vorliegen.

Potenzielle Risiken sind Bedenken, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels auf Grundlage der verfügbaren Daten möglich ist, dieser Zusammenhang aber bisher noch nicht erwiesen ist und weiterer Bewertung bedarf.

Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen zur Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und noch erhoben werden müssen (z. B. zur Langzeitanwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-22: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Verbindung mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls Erhöhtes Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen mit starken CYP3A-Inhibitoren
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>	Embryofetale und reproduktive Toxizität
<b>Fehlende Information</b>	Nicht zutreffend

Tabelle 3-23: Wichtige identifizierte Risiken – Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Verbindung mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls

<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Hinweise zur Gegenanzeige der Anwendung von VANFLYTA bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom ist in Abschnitt 4.3 der Fachinformation enthalten. Die tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthält ein verlängertes QT-Intervall im Elektrodiagramm. Die Verlängerung des QT-Intervalls ist unter den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, einschließlich spezifischer Informationen zur EKF-Überwachung, Unterbrechung der VANFLYTA Behandlung und/oder Reversibilität der Verlängerung des QT-Intervalls in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt. Hinweise zur Dosisanpassung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. Hinweise zur Korrektur von Elektrolytanomalien sind in Abschnitt 4.4. der Fachinformation enthalten.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Leitfaden für medizinisches Fachpersonal und Patientenkarte</p>
Abkürzungen:	

Tabelle 3-24: Wichtige identifizierte Risiken – Erhöhtes Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen mit starken CYP3A-Inhibitoren

<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Empfehlungen zur Dosisanpassung von Quizartinib bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. Informationen zu Wechselwirkungen von Quizartinib mit anderen Arzneimitteln sind in Abschnitt 4.5 der Fachinformation enthalten.  <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine
Abkürzungen:	

Tabelle 3-25: Wichtige potenzielle Risiken – Embryofetale und reproduktive Toxizität

<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Die embryofetale und reproduktive Toxizität ist unter den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt. Informationen zum Risiko einer embryofetalen und reproduktiven Toxizität ist in Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten.  <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine
Abkürzungen:	

*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.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.6 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 zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, der SmPC und dem RMP entnommen.

### 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. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation VANFLYTA (Stand November 2023) 2023.
2. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) - Product information VANFLYTA (Quizartinib) Appendices I-III, Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vanflyta-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vanflyta-epar-product-information_de.pdf). [Zugriff am: 04.01.2024].
3. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. European Union Risk Management Plan for VANFLYTA (quizartinib), Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vanflyta-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vanflyta-epar-risk-management-plan_en.pdf). [Zugriff am: 04.01.2024].

### 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 3-11 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 3-11 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)
1	Einleitung der Behandlung	Die Behandlung mit VANFLYTA darf nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat. Seite 1, Abschnitt 4.2	ja
2	Vorliegen einer FLT3-ITD-positiven AML	Vor dem Therapiebeginn mit VANFLYTA muss bei den Patienten das Vorliegen einer FLT3-ITD-positiven AML mithilfe eines für den beabsichtigten Zweck vorgesehenen In-vitro-Diagnostikums (IVD) mit CE-Kennzeichnung bestätigt werden. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss das Vorliegen einer FLT3-ITD-positiven AML durch einen alternativen validierten Test bestätigt werden. Seite 1, Abschnitt 4.2	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	EKG	Vor Behandlungsbeginn sollten EKG durchgeführt und Elektrolytanomalien korrigiert werden. Seite 1, Abschnitt 4.2	ja
4	EKG	Während der Induktion und Konsolidierung sollten EKG vor Therapiebeginn und dann einmal wöchentlich während der Quizartinib-Behandlung oder je nach klinischer Indikation auch häufiger durchgeführt werden. Seite 2, Abschnitt 4.4	ja
5	EKG	Während der Erhaltung sollten EKG vor der Therapieeinleitung und dann einmal wöchentlich im ersten Monat nach der Einleitung und Erhöhung der Dosis und danach je nach klinischer Indikation durchgeführt werden Seite 2-3, Abschnitt 4.4	ja
6	Überwachung des QT-Intervalls	Bei Patienten mit einem signifikanten Risiko für das Auftreten eines verlängerten QT-Intervalls und von Torsade de Pointes ist eine häufigere Überwachung des QT-Intervalls mittels EKG erforderlich. Seite 3, Abschnitt 4.4	ja
7	Überwachung auf Hypokaliämie und Hypomagnesiämie	Vor und während der Behandlung mit VANFLYTA muss eine Überwachung auf Hypokaliämie und Hypomagnesiämie und eine entsprechende Korrektur erfolgen. Bei Patienten mit Diarrhoe oder Erbrechen sind eine häufigere Überwachung der Elektrolytwerte und häufigere EKG durchzuführen. Seite 3, Abschnitt 4.4	ja
8	Überwachung von älteren Patienten	Patienten über 65 Jahre sollten während der Induktion engmaschig auf das Auftreten von schweren Infektionen überwacht werden. Seite 3, Abschnitt 4.4	ja
9	Überprüfung des Schwangerschaftsstatus	Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich daher innerhalb von 7 Tagen vor dem Beginn einer Behandlung mit VANFLYTA einem Schwangerschaftstest unterziehen. Seite 3, Abschnitt 4.6	ja



*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Angaben wurden der Fachinformation mit Stand September 2023 entnommen (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 bei.*

Nicht zutreffend.

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

Die Angaben basieren auf der EBM-Version vom 2024/Q1.

*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. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation VANFLYTA (Stand November 2023) 2023.