

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

Midostaurin (Rydapt[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 B

Fortgeschrittene systemische Mastozytose (advSM)

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	13
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	14
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	16
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	19
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	19
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	22
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	24
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	26
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	30
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	31
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	35
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	35
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	36
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	43
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	43
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	45
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	47
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	48
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	48

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prävalenz und Inzidenz der systemischen Mastozytose	15
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	16
Tabelle 3-3: Verteilung der SM-Subformen	17
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland	18
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	18
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	23
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	24
Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	24
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	25
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	27
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	28
Tabelle 3-12: Kosten für zusätzlich notwendige Arzneimittel (Stand: 1. Oktober 2017).....	29
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	30
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	31
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel auf Basis des Versorgungsanteils	34
Tabelle 3-16: Empfehlungen zur Dosisunterbrechung, Reduzierung und Abbruch von Midostaurin bei Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL	37
Tabelle 3-17: Maßnahmen zur Risikominimierung	45

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
advSM	Advanced systemic mastocytosis [<i>dt. Fortgeschrittene systemische Mastozytose</i>]
AHN	Assoziierte hämatologische Neoplasie
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	Absolute neutrophil count [<i>dt. Absolute Neutrophilenzahl</i>]
ASM	Aggressive systemische Mastozytose
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BSEP	Bile Salt Export Pump
CHF	Congestive heart failure [<i>dt. Kongestive Herzinsuffizienz</i>]
CM	Cutaneous mastocytosis [<i>dt. Kutane Mastozytose</i>]
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose [<i>dt. Definierte Tagesdosis</i>]
ECNM	European Competence Network on Mastocytosis [<i>dt. Europäisches Mastozytose-Kompetenznetzwerk</i>]
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FLT3	FMS-like tyrosine kinase receptor 3
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungspunkt
IFN	Interferon
ILD	Interstitial lung disease [<i>dt. Interstitielle Lungenerkrankung</i>]
ISM	Indolente systemische Mastozytose
IU	International Unit [<i>dt. Internationale Einheit</i>]
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KIT	<i>Rezeptor aus der Familie der Tyrosinkinase</i>

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCL	Mast cell leukemia [<i>dt. Mastzelleukämie</i>]
MRD	Minimal residual disease [<i>dt. Minimale Resterkrankung</i>]
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
RMP	Risikomanagementplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SM	Systemische Mastozytose
SM-AHN	Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
SSM	Smoldering systemic mastocytosis [<i>dt. Schwelende systemische Mastozytose</i>]
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organization [<i>dt. Weltgesundheitsorganisation</i>]

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Midostaurin wird angewendet (1)

- bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine Mutation von FLT3 (*FMS-like tyrosine kinase 3*) aufweisen, in Kombination mit einer Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission sowie
- als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL).

Dieses Modul 3B des vorliegenden Dossiers behandelt das Anwendungsgebiet der ASM, SM-AHN und MCL, das auch unter dem Begriff „fortgeschrittene systemische Mastozytose“ (*advanced systemic mastocytosis, advSM*) zusammengefasst wird.

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat Midostaurin im Jahr 2010 für das Anwendungsgebiet der Mastozytose den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (*Orphan Drug*) durch die Europäische Kommission erhalten (2). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Für Midostaurin ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt.

In den einarmigen Studien **CPKC412D2201** (EU-CTR 2008-000280-42) und **CPKC412A2213** (NCT00233454) wurde Midostaurin als Monotherapie angewendet. Eingeschlossen wurden Patienten mit ASM bzw. MCL, jeweils mit oder ohne assoziierte hämatologische Neoplasie (AHN) (3, 4).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Zu diesem Thema hat kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie bereits dargelegt, handelt es sich bei Midostaurin um ein „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (*Orphan Drug*). Der medizinische Zusatznutzen gilt als belegt, das Ausmaß wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt. Für Midostaurin ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

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 Informationen dieses Abschnitts stammen aus der Kennzeichnung von Midostaurin als *Orphan Drug* auf Grundlage der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats von 2010, aus dem SGB V, der Verfahrensordnung des G-BA und aus Angaben des Unternehmens sowie aus den Zulassungsstudien zu Midostaurin zur Anwendung bei advSM.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Novartis. Fachinformation Rydapt. Stand: September 2017. 2017.

2. Commission of the European Communities. Commission decision of 4.8.2010 relating to the designation of "Midostaurin" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2010.
3. Novartis. CPKC412D2201 - A single arm, Phase II, open-label study to determine the efficacy of 100 mg twice daily oral dosing of midostaurin administered to patients with aggressive systemic mastocytosis or mast cell leukemia +/- an associated hematological clonal non-mast cell lineage disease. Studienbericht. 2016.
4. Novartis. CPKC412A2213 - A single arm, Phase II, open-label study to determine the efficacy of twice daily oral dosing of PKC412 administered to patients with aggressive systemic mastocytosis (ASM) and mast cell leukemia (MCL) +/- hematological clonal nonmast cell lineage disease. Studienbericht. 2015.

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.

Definition und Klassifikation

Mastzellen (Mastozyten) sind Zellen des Immunsystems. Sie entstehen im Knochenmark und migrieren als unreife Vorläuferzellen zu verschiedenen Bereichen im Körper, wo sie dann ausdifferenzieren (1). Sie befinden sich häufig in der Nähe von Gefäßen und Nervenbahnen, wobei sie besonders zahlreich dort auftreten, wo Kontakt mit der äußeren Umgebung besteht (z. B. Haut oder Schleimhäute der Atemwege und Verdauungskanäle). Bei der Mastozytose handelt es sich um eine seltene heterogene Erkrankung, die durch unkontrollierte Proliferation, Aktivierung und Akkumulation von u. a. abnormen Mastzellen charakterisiert ist. Am häufigsten sind Haut und Knochenmark betroffen, seltener auch beispielsweise Milz, Leber oder Lymphknoten.

Die Weltgesundheitsorganisation WHO unterscheidet zwischen drei hauptsächlichen Formen der Mastozytose (2):

- Kutane Mastozytose (Cutaneous Mastocytosis, CM)
- Systemische Mastozytose (SM)

- Mastzell-Sarkom

Zur systemischen Mastozytose zählen:

- Indolente systemische Mastozytose (ISM)
- Schwelende systemische Mastozytose (Smoldering Systemic Mastocytosis, SSM)
- Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN)
- Aggressive systemische Mastozytose (ASM)
- Mastzelleukämie (Mast Cell Leukemia, MCL)

Von einer SM-AHN spricht man, wenn zusätzlich eine hämatologische Neoplasie nachgewiesen werden kann (assoziierte hämatologische Neoplasie, AHN). Eine AHN kann dabei prinzipiell mit jeder Form der systemischen Mastozytose auftreten (3). Das AHN-Kompartiment umfasst nahezu alle myeloischen und lymphatischen Erkrankungen, wobei myeloische Neoplasien häufiger sind als lymphatische (4). Oftmals wird auch der Begriff der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose (*advanced SM*, *advSM*) verwendet. In Abgrenzung zur indolenten bzw. schwelenden Form (SSM) sind hiermit ASM, SM-AHN und MCL gemeint. Die *advSM* ist Gegenstand dieses Modul 3B.

Pathogenese der *advSM*

Die Proliferation der Mastzellen wird von einem Protein auf der Membranoberfläche gesteuert, ein vom *KIT*-Gen kodierter Tyrosinkinase-Rezeptor, der an der Regulation des Zellwachstums beteiligt ist (4). Aktivierende Mutationen im *KIT*-Gen führen häufig zur Liganden-unabhängigen konstitutiven Phosphorylierung und damit zur permanenten Aktivierung der Tyrosinkinase KIT (=c-Kit oder CD117). Zellen sind dadurch in der Lage, unabhängig vom Wachstumsfaktor zu proliferieren. In den meisten Fällen einer Mastozytose-Erkrankung ist eine solche aktivierende Mutation von *KIT* zu beobachten (5). Am häufigsten ist eine Mutation in der Phosphotransferase-Domäne des Rezeptors, und zwar zumeist *KIT D816V*. Aber auch mehrere andere *KIT*-Mutationen sind in der systemischen Mastozytose bekannt. Bei einer assoziierten hämatologischen Neoplasie ist die Mutation von *KIT D816V* oft auch im AHN-Kompartiment nachweisbar (5).

Diagnose

Hauptkriterium für die Diagnose der systemischen Mastozytose (SM) ist das Vorhandensein kompakter Mastzellinfiltrate aus mindestens 15 aggregierten Mastzellen im Knochenmark oder in anderen extrakutanen Organen.

Nebenkriterien sind:

- Atypische Morphologie bei über 25 % der Mastzellen
- CD2- und/oder CD25-Expression auf Mastzellen
- *KIT* D816V-Mutation
- Serum-Tryptase-Spiegel dauerhaft über 20 ng/ml (Kriterium bei AHN nicht anwendbar)

Sind das Hauptkriterium und eines der Nebenkriterien erfüllt, kann die Diagnose SM gestellt werden. Bei Abwesenheit von Mastzellaggregaten kann die Diagnose gestellt werden, wenn drei der Nebenkriterien erfüllt sind (6).

Sind zusätzlich die WHO-Kriterien für eine hämatologische Neoplasie erfüllt, liegt eine SM-AHN vor. Eine ASM liegt vor, wenn eines oder mehrere sogenannter C-Findings (klinische Befunde, d. h. Funktionsbeeinträchtigung der Organe durch Mastzellinfiltration) auftreten. Dies sind zum Beispiel Zytopenien, pathologische Knochenbrüche, Resorptionsstörung im Darm mit Hypoalbuminämie und Gewichtsverlust, Hepatomegalie mit Aszites und Splenomegalie mit Hypersplenismus. Die MCL ist die aggressivste Form der systemischen Mastozytose. Sie ist charakterisiert durch die leukämische Ausbreitung unreifer Mastzellen im Knochenmark und anderen inneren Organen und wird über eine Mastzelllast von mindestens 20 % im Knochenmarkausstrich bzw. von mindestens 10 % im peripheren Blut diagnostiziert (6).

Klinische Symptomatik und Verlauf

Die Mastozytose kann eine Vielzahl von Symptomen hervorrufen, die die Lebensqualität beeinträchtigen. Die klinische Symptomatik ist dabei sehr unterschiedlich und ist abhängig von Ort und Grad der Infiltration der Mastzellen sowie von der Art und Menge der freigesetzten Mediatoren (z. B. Histamine, Zytokine und andere pro-inflammatorische Mediatoren).

Hautsymptome, die durch Mastzellmediatorfreisetzung bedingt sind, sind typischerweise Juckreiz, Rötungen sowie seltener Nesselsucht und Angioödeme. Zu den weiteren Mediatorbedingten Symptomen zählen Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen, Anaphylaxie und Osteopenie bzw. Osteoporose. Depressionen, Gedächtnisschwund, Asthenie und weitere psychische und neurologische Symptome können zudem zur körperlichen Einschränkung bei Mastozytose beitragen (7).

Der Verlauf der advSM zeigt sich durch Funktionsstörungen der Organe, die von der Infiltration der Mastzellen herrühren. Diese Infiltration der Mastzellen in die Organe kann zu deren Schädigung oder Versagen führen. Die typischen klinischen Befunde (C-Findings) betreffen das Knochenmark (Zytopenie), die Leber (Hepatomegalie, Aszites, erhöhte Leberwerte), die Knochen (Osteolyse, pathologische Frakturen), die Milz (Splenomegalie,

Hypersplenismus) und den Gastrointestinaltrakt (Malabsorption, Hypoalbuminämie, Gewichtsverlust) (1).

Die advSM zeigt häufig einen progressiven aggressiven Verlauf. Die mediane Überlebenszeit beträgt für ASM-Patienten 3,5 Jahre. Die Überlebenszeit für SM-AHN-Patienten ist von der zugrundeliegenden hämatologischen Erkrankung abhängig und liegt im Median bei zwei Jahren. Die MCL ist die äußerst seltene und aggressivste Form der SM. MCL-Patienten haben daher eine mediane Überlebenszeit von nur zwei Monaten (8).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapieoptionen

Zur Behandlung der advSM sind keine gültigen Leitlinien etabliert. Eine bereits ungültige S1-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft adressiert auch die systemische Form der Mastozytose und liefert Hinweise auf gängige Therapieoptionen (9). Daneben existieren Empfehlungen des Europäischen Mastozytose-Kompetenznetzwerks (European Competence Network on Mastocytosis, ECNM) zur Bestimmung von KIT-Mutationen sowie verschiedene Veröffentlichungen von Consensus- bzw. Arbeitsgruppen (5, 10, 11).

Bei Patienten mit advSM ist eine zytoreduktive Behandlung angezeigt (6). In gängigen Behandlungsempfehlungen werden als geeignete Wirkstoffe vor allem Interferon- α (IFN- α) mit oder ohne gleichzeitige Gabe von Prednisolon/Prednison, Cladribin, Cytarabin, Fludarabin, Hydroxyurea, Imatinib und Dasatinib genannt (6, 12). Daneben kommen aber auch weitere zytoreduktive Substanzen zum Einsatz, darunter Pentostatin, Thalidomid, Arsentrioxid, Cyclophosphamid und Decitabin (Vorbehandlungen in den Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213**) (13). Nur Imatinib ist in wenigen Ländern, darunter die USA, zur Behandlung von advSM-Patienten zugelassen, jedoch nur für Patienten, die keine *KIT D816V*-Mutation aufweisen oder bei denen der Mutationsstatus von KIT unbekannt ist. In Deutschland ist derzeit kein Arzneimittel zur Behandlung der advSM zugelassen.

Den aktuellen Empfehlungen zufolge sollte die Behandlung bei Patienten ohne *KIT D816V*-Mutation mit Imatinib erfolgen. In allen anderen Fällen erfolgt die zytoreduktive Initialtherapie zumeist entweder mit IFN- α oder Cladribin (6, 12). Auch eine Studienteilnahme bietet eine therapeutische Option für Patienten mit SM, insbesondere wenn mit IFN- α bzw. Cladribin kein Therapieansprechen erzielt werden konnte (6). Bei der

Behandlung der SM-AHN wird jede Komponente der Erkrankung unabhängig von der anderen behandelt, wobei mögliche Wechselwirkungen der Behandlungen berücksichtigt werden müssen (14). In wenigen Fällen der advSM kann auch eine Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden (14).

Die Behandlung der durch die Mediatorausschüttung der Mastzellen hervorgerufenen Symptome erfolgt symptomatisch, wozu vor allem Antihistaminika, aber auch Leukotrien-Antagonisten, Steroide und Cromoglycinsäure eingesetzt werden.

Ungedeckter Bedarf

Aktuell gibt es keinen gültigen Therapiestandard zur Behandlung der advSM. Die Prognose für Patienten mit dieser Erkrankung bleibt weiterhin schlecht.

Systemische Wirkstoffe, insbesondere IFN- α und Cladribin, zeigen zwar bisweilen initial bei kleinen Kohorten gute Ansprechraten bei Patienten mit advSM. Die langfristige Anwendung ist aber wegen der Toxizität der Wirkstoffe häufig nicht möglich (6, 15).

Imatinib zeigt sich nur bei Patienten ohne Mutation des *KIT D816V* wirksam, die aber bei über 90 % der SM-Patienten auftritt. Eine Mutation des *KIT D816V* bedingt eine Resistenz gegen die meisten Tyrosinkinase-Inhibitoren. Aus diesem Grund ist eine Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Imatinib nur bei sehr wenigen Patienten eine Option. Es besteht daher ein hoher medizinischer Bedarf für effiziente Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit advSM.

Bei Midostaurin handelt es sich um ein orales bioverfügbares Staurosporin-Analogon, das aktiv eine Reihe von Tyrosinkinasen hemmt, unter anderem KIT, FLT3, VEGFR-2, PDGFR sowie FGFR-Kinasen. Aufgrund seiner Wirkung auf KIT – darunter auch mutierte Formen einschließlich *D816V*, die resistent gegen andere Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Imatinib sind, ist Midostaurin eine wirkungsvolle Therapieoption für Patienten mit advSM. Zusätzlich zur antineoplastischen Wirksamkeit hemmt Midostaurin auch die Freisetzung von Histamin. In klinischen Studien zur Wirksamkeit bei advSM wurden hohe Ansprechraten bei langanhaltender Wirkung erzielt (12).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind

Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbilds sind zur Epidemiologie nur wenig gesicherte Daten bekannt. Die Prävalenz der systemischen Mastozytose wird laut Orphanet mit 1 bis 9 je 100.000 Einwohner angegeben (16). Eine Kohortenstudie ermittelte aus Daten dänischer Gesundheitsregister landesweit 548 Patienten mit einer SM-Diagnose zwischen 1997 und 2010. Hieraus ergab sich eine Prävalenz von 9,59 je 100.000 Einwohner im Alter von 15 Jahren und älter (17). Bei 80 bis 90 % der SM-Fälle handelt es sich in der Regel um die ISM-Variante (17, 18). Die ASM sowie die SM-AHN machen jeweils weniger als 10 % der Fälle aus (19, 20). Anhand der dänischen Registerdaten wird die Prävalenz der ASM auf 0,09 je 100.000 Personen (15 Jahre und älter) geschätzt, die der SM-AHN auf 0,31 je 100.000 Personen (15 Jahre und älter) (17). Die MCL ist extrem selten, die Häufigkeit wird laut Orphanet mit weniger als 1 % der SM-Fälle angegeben (21) (Tabelle 3-1).

Die systemische Mastozytose tritt bei Kindern bei beiden Geschlechtern ähnlich häufig auf (22). Bei Erwachsenen sind Frauen etwas häufiger betroffen als Männer (17). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer systemischen Mastozytose ist bei Erwachsenen höher als bei Kindern (23, 24).

Tabelle 3-1: Prävalenz und Inzidenz der systemischen Mastozytose

	SM	ISM	ASM	SM-AHN	MCL
Inzidenz					
Jährliche Inzidenz je 100.000 Personen (15 J. und älter) [95%-KI] (17)	0,89 [0,82–0,97]	0,73 [0,67–0,80]	0,01 [0,006–0,03]	0,04 [0,03–0,06]	0,01 [0,003–0,02]
Prävalenz					
Prävalenz je 100.000 Personen (15 J. und älter) [95%-KI] (17)	9,59 [8,73–10,52]	8,24 [7,44–9,10]	0,09 [0,03–0,21]	0,31 [0,18–0,50]	0
Prävalenz je 100.000 Personen, Orphanet (16, 18-21)	1–9	1–9	0,1–0,9	0,1–0,9	<0,1
Die SSM wird erst seit 2016 als separate Kategorie der WHO-Klassifizierung geführt. In den zumeist älteren Quellen zur Prävalenz und Inzidenz wird die SSM daher nicht geführt und in dieser Tabelle nicht separat dargestellt (2, 12).					

Daten speziell zur Prävalenz und Inzidenz der advSM in Deutschland liegen nicht vor. Es wird aber davon ausgegangen, dass die genannten Angaben auf Deutschland übertragbar sind. Dies gilt in besonderem Maße für die Daten der Erhebung aus Dänemark.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Es gibt keine Hinweise, dass sich hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren wesentliche Änderungen ergeben.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Midostaurin	131 [Min 25; Max 236]	113 [Min 22; Max 203]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Midostaurin ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit advSM. Hierunter sind ASM, SM-AHN und MCL zu verstehen. Die ISM sowie die SSM zählen nicht zum hier relevanten Anwendungsgebiet.

Basierend auf den Prävalenz-Schätzungen von Orphanet und einer aktuellen Bevölkerungszahl von 82,2 Millionen in Deutschland beträgt die Zahl der SM-Patienten in Deutschland zwischen 822 und 7.398. Ausgehend von der von Cohen et al. ermittelten Prävalenz von 9,59 je 100.000 Einwohner (15 Jahre und älter), ergibt sich eine Patientenzahl von 6.444. Der Berechnung wurde eine Einwohnerzahl von 67,2 Millionen Erwachsenen (20 Jahre und älter) zugrunde gelegt. Die auf Basis der dänischen epidemiologischen Daten ermittelte Patientenzahl liegt damit innerhalb der Spanne, die sich basierend auf den Orphanet-Angaben ermitteln lässt. Für die weiteren Berechnungen zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird daher diese Spanne verwendet.

Eine unsystematische Literaturrecherche zur Verteilung der SM-Fälle auf die einzelnen Subformen lieferte vier potenziell relevante Volltexte. Cohen et al. liefern Daten aus einer landesweiten Erhebung. Drei weitere Arbeiten berichten lediglich Daten lokaler Erhebungen spezialisierter Zentren. Hier ist entweder beschrieben oder aber stark anzunehmen, dass sich die Fälle aus Zuweisungen rekrutieren und eine Vorselektion der Fälle erfolgte, die die Angaben zur Verteilung verzerren. Aufgrund dieser potenziellen Verzerrung werden die Publikationen von Lim et al., Marton et al. und Valentini et al. in der weiteren Berechnung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt, der Vollständigkeit halber aber in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Verteilung der SM-Subformen

Anteil	SM	ISM	ASM	SM-AHN	MCL
Cohen et al. 2014 (17)	100 % ^a	82,2 % ^b	1,5 %	4,4 %	0,9 %
Lim et al. 2009 (8)	100%	46 %	12%	40%	1%
Marton et al. 2016 (25)	100%	40 %	16,7%	41,7%	k. A.
Valentini et al. 2008 (26)	100%	19,4 %	36,1%	16,7%	27,8%
k. A.: keine Angabe.					
a: Bei 11,1 % der Patienten war die SM-Form nicht näher spezifiziert.					
b: Einschließlich Urticaria pigmentosa.					

Der Anteil an Patienten mit advSM wird aus den von Cohen et al. veröffentlichten Daten ermittelt. Demnach weisen 82,2 % der Patienten eine indolente SM auf, 1,5 % eine aggressive Form und 0,9 % eine MCL. Bei 4,4 % der Patienten liegt eine SM-AHN vor. Jede Komponente der SM-AHN wird unabhängig von der anderen Komponente behandelt. Midostaurin kommt jedoch nicht für die Anwendung bei indolenten Formen der SM infrage. Patienten mit ISM-Komponente der SM-AHN sind daher nicht Teil der Zielpopulation. In der Regel wird bei Patienten mit SM-AHN aber nicht näher spezifiziert, ob die SM-Komponente der Erkrankung der indolenten oder der fortgeschrittenen Form zuzuordnen ist. Mangels exakter Daten wird angenommen, dass der Anteil der indolenten Ausprägung der SM bei SM-AHN bei 82,2 % liegt. Damit liegt bei nur 17,8 % der SM-AHN-Patienten bzw. bei 0,78 % der SM-Patienten eine SM-AHN auf Basis einer ASM oder MCL vor.

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland

	Untere Grenze	Obere Grenze	Mittel
Systemische Mastozytose ^a	822	7.398	4.110
Aggressive SM: 1,5 %	12	111	62
SM-AHN ohne ISM: 0,78 %	6	58	32
Mastzellleukämie: 0,9 %	7	67	37
advSM	25	236	131
a: Berechnung auf Basis einer Prävalenzschätzung von 1 bis 9 je 100.000 (16) und einer Bevölkerungszahl von 82,2 Millionen (27). Es können bei der Betrachtung der Mittelwerte Rundungsdifferenzen auftreten.			

Der Anteil der Patienten in der GKV ergibt sich aus den aktuellen Versichertenzahlen der GKV (70,7 Mio. Versicherte) und den aktuellen Bevölkerungszahlen (82,2 Mio. Einwohner) im Bezugsjahr 2015; er liegt bei 86,0 % (27, 28). Damit sind im Mittel 113 Patienten der Zielpopulation GKV-versichert (Spanne: 22 bis 202).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Midostaurin	Patienten mit advSM	nicht quantifizierbar	113

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation. Die Herleitung ist in Abschnitt 3.2.5 beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. 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.

Informationen, die für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 herangezogen wurden, stammen aus Originalpublikationen, Übersichtsarbeiten, Fachbüchern und Fachinformationen zu Arzneimitteln. Suche und Auswahl der verwendeten Quellen erfolgten nichtsystematisch. Weiterhin wurden öffentliche Berichte des Bundesministeriums für Gesundheit sowie des Statistischen Bundesamts herangezogen. Die Recherchen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Erstellung des Moduls als Handsuchen durchgeführt. Daten zu Suchzeitpunkten wurden nicht dokumentiert. Der letzte Zugriff auf die Daten erfolgte jeweils am 26. Juli 2017 (Bundesministerium für Gesundheit und Statistisches Bundesamt).

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. Arock M, Valent P. Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert review of hematology*. 2010;3(4):497-516. Epub 2010/11/19.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
3. Sperr WR, Valent P. Diagnosis, progression patterns and prognostication in mastocytosis. *Expert review of hematology*. 2012;5(3):261-74. Epub 2012/07/12.
4. Horny HP, Sotlar K, Valent P, Hartmann K. Mastocytosis: a disease of the hematopoietic stem cell. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(40):686-92.
5. Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escribano L, Kristensen TK, Kluin-Nelemans HC, Hermine O, Dubreuil P, Sperr WR, Hartmann K, Gotlib J, Cross NC, Haferlach T, Garcia-Montero A, Orfao A, Schwaab J, Triggiani M, Horny HP, Metcalfe DD, Reiter A, Valent P. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia*. 2015;29(6):1223-32.
6. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2016;91(11):1146-59.
7. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, Catteau A, Soppelsa F, Baude C, Cohen-Akenine A, Palmerini F, Hanssens K, Yang Y, Sobol H, Fraytag S, Ghez D, Suarez F, Barete S, Casassus P, Sans B, Arock M, Kinet JP, Dubreuil P, Moussy A. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One*. 2008;3(5):e2266.
8. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, McClure RF, Li CY, Pardanani A. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009;113(23):5727-36.
9. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) - Mastozytose. 2008 [Zuletzt aktualisiert im September 2008; abgerufen am 23.07.2016]; Abrufbar unter: www.mastozytose.net/fileadmin/documents/013-0581_S1_Mastozytose.pdf.
10. Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger M, Hartmann K, Brockow K, Castells M, Sperr WR, Kluin-Nelemans HC, Hamdy NA, Lortholary O, Robyn J, van Doormaal J, Sotlar K, Hauswirth AW, Arock M, Hermine O, Hellmann A, Triggiani M, Niedoszytko M, Schwartz LB, Orfao A, Horny HP, Metcalfe DD. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(6):435-53.
11. Gotlib J, Pardanani A, Akin C, Reiter A, George T, Hermine O, Kluin-Nelemans H, Hartmann K, Sperr WR, Brockow K, Schwartz LB, Orfao A, Deangelo DJ, Arock M, Sotlar K, Horny HP, Metcalfe DD, Escribano L, Verstovsek S, Tefferi A, Valent P. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2013;121(13):2393-401.
12. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O, Sotlar K, Sperr WR, Escribano L, George TI, Kluin-Nelemans HC, Ustun C, Triggiani M, Brockow K, Gotlib J, Orfao A, Schwartz LB, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C, Kovanen PT, Galli SJ, Austen KF, Arber DA, Horny HP, Arock M, Metcalfe DD. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer Res*. 2017;77(6):1261-70.

13. Novartis. CPKC412D2201 - A single arm, Phase II, open-label study to determine the efficacy of 100 mg twice daily oral dosing of midostaurin administered to patients with aggressive systemic mastocytosis or mast cell leukemia +/- an associated hematological clonal non-mast cell lineage disease. Studienbericht. 2016.
14. Ustun C, Arock M, Kluijn-Nelemans HC, Reiter A, Sperr WR, George T, Horny HP, Hartmann K, Sotlar K, Damaj G, Hermine O, Verstovsek S, Metcalfe DD, Gotlib J, Akin C, Valent P. Advanced systemic mastocytosis: from molecular and genetic progress to clinical practice. *Haematologica*. 2016;101(10):1133-43.
15. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li CY, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol*. 2009;84(12):790-4.
16. Orphanet. Systemische Mastozytose. 2008 [Zuletzt aktualisiert 2008; abgerufen am 12.02.2017]; Abrufbar unter: <http://www.orpha.net/>.
17. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Moller M, Bindslev-Jensen C, Fryzek JP, Broesby-Olsen S. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *British journal of haematology*. 2014;166(4):521-8. Epub 2014/04/26.
18. Orphanet. Systemische Mastozytose, Indolente Form. 2008 [Zuletzt aktualisiert 2008; abgerufen am 12.02.2017]; Abrufbar unter: <http://www.orpha.net/>.
19. Orphanet. Systemische Mastozytose, Aggressive Form. 2008 [Zuletzt aktualisiert 2008; abgerufen am 12.02.2017]; Abrufbar unter: <http://www.orpha.net/>.
20. Orphanet. Systemische Mastozytose mit assoziierter klonaler hämatologischer Nicht-Mastzell-Erkrankung (SM-AHNMD). 2008 [Zuletzt aktualisiert 2008; abgerufen am 12.02.2017]; Abrufbar unter: <http://www.orpha.net/>.
21. Orphanet. Mastzell-Leukämie. 2008 [Zuletzt aktualisiert 2008; abgerufen am 12.02.2017]; Abrufbar unter: <http://www.orpha.net/>.
22. Meni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, Le Sache de Peufeilhoux L, Damaj G, Hadj-Rabia S, Fraitag S, Dubreuil P, Hermine O, Bodemer C. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *The British journal of dermatology*. 2015;172(3):642-51. Epub 2015/02/11.
23. Fuller SJ. New insights into the pathogenesis, diagnosis, and management of mastocytosis. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2012;26(6):1143-68. Epub 2012/11/03.
24. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2014;34(2):283-95. Epub 2014/04/22.
25. Marton I, Krenacs L, Bagdi E, Bakos A, Demeter J, Borbenyi Z. Clinical and Molecular Diagnostic Evaluation of Systemic Mastocytosis in the South-Eastern Hungarian Population Between 2001-2013--A Single Centre Experience. *Pathol Oncol Res*. 2016;22(2):293-9.
26. Valentini CG, Rondoni M, Pogliani EM, Van Lint MT, Cattaneo C, Marbello L, Pulsoni A, Giona F, Martinelli G, Leone G, Pagano L. Mast cell leukemia: a report of ten cases. *Ann Hematol*. 2008;87(6):505-8.
27. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2017 [Zuletzt aktualisiert 2017; abgerufen am 26.07.2017]; Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/_lrbev01.html.
28. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2017 [Zuletzt aktualisiert Juli 2017; abgerufen am 26.07.2017]; Abrufbar

unter:

www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Ke_nnzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf.

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 und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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 3-6 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 3-6: 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)
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit advSM	Kontinuierlich; orale Gabe, zweimal täglich 4 Kapseln zu 25 mg; Tagesdosis 200 mg	365	1
<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>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Midostaurin ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit advSM. Die empfohlene Dosierung beträgt gemäß Fachinformation 100 mg zweimal täglich. Es wird oral eingenommen. Die Behandlung wird fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen erkennbar ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt (1).

Angaben zum Behandlungsmodus einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß der Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht festgelegt wurde (siehe Abschnitt 3.1.1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: 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)
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit advSM	Kontinuierlich; orale Gabe, zweimal täglich 4 Kapseln zu 25 mg	365
<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>			

Angaben zu den Behandlungstagen mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß der Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt wurde (siehe Abschnitt 3.1.1).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit advSM	365	100 mg zweimal täglich	365 Tagesdosen zu 200 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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).

Für Midostaurin ist keine definierte Tagesdosis (DDD) etabliert, da sich die Dosierungen je nach Anwendungsgebiet stark unterscheiden (2). In der hier relevanten Indikation wird Midostaurin gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich angewendet (1). Daraus ergibt sich eine Tagesdosis von 200 mg. Der Jahresverbrauch ergibt sich aus den in Tabelle 3-7 ermittelten Behandlungstagen pro Patient und der relevanten Tagesdosis von 200 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß der Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt wurde (siehe Abschnitt 3.1.1).

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

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Midostaurin (Rydapt [®])	25 mg Weichkapsel Bündelpackung zu 112 Stück (4 Packungen zu 28 Weichkapseln): 21.569,84	20.339,48

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

Midostaurin (Rydapt[®]) ist in einer Packungsgröße zu 112 Stück verfügbar. Zum 1. Oktober 2017 beträgt der Apothekenabgabepreis 21.569,84 Euro pro Packung (3). Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte verstehen sich abzüglich der nach §§ 130, 130a SGB V zu gewährenden Rabatte. Diese umfassen derzeit den gesetzlichen Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 Euro auf den Apothekenabgabepreis und den gesetzlichen Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des Herstellerabgabepreises in Euro. Nach Abzug der Rabatte ergeben sich Kosten von 20.339,48 Euro pro Packung. Bei einer Tagesdosis von 200 mg betragen die Tagestherapiekosten damit 1.452,82 Euro.

Angaben zu den Kosten einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß der Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt wurde (siehe Abschnitt 3.1.1).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit advSM	Verordnung von Antiemetika	Tägliche Gabe	365
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit advSM	Bestimmung der Leukozytenzahl	Viermal pro Jahr	4

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen können Antiemetika gegeben werden. Es wird davon ausgegangen, dass diese Maßnahme bei den meisten Patienten ergriffen wird. Die Gabe von Antiemetika stellt damit eine regelhafte zusätzliche Leistung dar. Sie soll nach lokaler medizinischer Praxis erfolgen. Üblicherweise wird zur Prophylaxe von akuter Übelkeit und Erbrechen bei geringem emetogenem Potenzial entweder Metoclopramid oder ein 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist wie Ondansetron eingesetzt.

Bei Patienten unter Midostaurin-Therapie sollte außerdem die Leukozytenzahl aus dem peripheren Blut regelmäßig bestimmt werden. Für die Berechnung der daraus entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten wird von einer Bestimmung pro Quartal ausgegangen. In einzelnen Fällen kann eine höhere Frequenz der Bestimmung angezeigt sein.

Aus der Fachinformation ergeben sich darüber hinaus keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen, die regelhaft bei Anwendung von Midostaurin anfallen und über die Routineversorgung von Patienten mit advSM hinausgehen (1):

- Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden. In der Regel erfolgt die Überwachung im Zuge der Routinekontrolle der Patienten. Diese Maßnahme fällt damit in die Standardversorgung von Patienten mit SM und wird daher in der Ermittlung der Jahrestherapiekosten von Midostaurin nicht berücksichtigt.
- Alle Patienten unter Midostaurin sollten außerdem auf pulmonale Symptome überwacht werden. In der Regel erfolgt die Überwachung anamnestisch und ggf. per Auskultation im Zuge der Routinekontrolle der Patienten. Dies ist durch die Fallpauschalen zur Routinekontrolle der Patienten abgedeckt. Lediglich im Verdachtsfall erfolgt eine weitere Abklärung durch apparative Methoden bzw. durch

einen Lungenfacharzt. Es erfolgt also keine regelhafte Untersuchung, die zusätzliche Kosten zu Lasten der GKV verursacht. Die Überwachung auf pulmonale Symptome wird daher in der Ermittlung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

- Patienten mit kardialen Risikofaktoren, mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder schweren Leberfunktionsstörungen sollen engmaschig und regelmäßig überwacht werden. Da diese Leistungen nur Patienten mit bestimmten Risikofaktoren betreffen und keine regelhaften Zusatzleistungen darstellen, werden sie in der Ermittlung der Jahrestherapiekosten von Midostaurin nicht berücksichtigt.

Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen bei Anwendung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß der Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt wurde (siehe Abschnitt 3.1.1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Antiemetika	Tagestherapiekosten: 0,36 bis 9,26
Bestimmung der Leukozytenzahl	GOP 32036: 0,25 je Zählung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Aus der Fachinformation ergeben sich als zusätzliche regelhafte GKV-Leistung die Verordnung von Antiemetika sowie die Bestimmung der Leukozytenzahl. Darüber hinaus gibt es keine zusätzlichen GKV-Leistungen, die regelhaft bei Anwendung von Midostaurin anfallen und über die Routineversorgung von Patienten mit advSM hinausgehen (1).

Die Kosten pro Leistung für die Bestimmung der Leukozytenzahl ergeben sich aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab gemäß Gebührenordnungspunkt GOP 32036 zu 0,25 Euro je Zählung (4).

Bei Substanzen mit geringem emetogenem Potenzial kommen insbesondere Metoclopramid oder 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten wie Ondansetron als Antiemetika in Monotherapie in Frage.

Ondansetron soll zur Vorbeugung längerfristiger Übelkeit bis zu fünf Tage nach Chemotherapie in einer Dosierung von zweimal täglich 8 mg eingenommen werden (5). Diese Dosierung wird für die Berechnung der Tagestherapiekosten der zusätzlichen GKV-Leistungen zugrunde gelegt. Bei Verwendung der wirtschaftlichsten Packung (Tabelle 3-12) betragen die Tagestherapiekosten 9,26 Euro (zwei Tabletten pro Tag zu je 4,63 Euro).

Metoclopramid kann in Form von Tabletten, Retardkapseln oder als Lösung eingenommen werden. Die empfohlene Tagesdosierung beträgt bis zu dreimal täglich 10 mg (entspricht dreimal täglich eine Tablette zu 10 mg, einmal täglich eine Retardkapsel zu 30 mg oder dreimal täglich 10 ml der Lösung) (6-8). Am wirtschaftlichsten ist die Anwendung der Retardkapseln zu 50 Stück (Tabelle 3-12). Hier betragen die Tagestherapiekosten 0,36 Euro (eine Retardkapsel pro Tag zu je 0,36 Euro).

Tabelle 3-12: Kosten für zusätzlich notwendige Arzneimittel (Stand: 1. Oktober 2017)

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen Arzneimittel	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Tagestherapiekosten in Euro
Ondansetron	8 mg Filmtabletten Packung zu 30 Stück: Festbetrag 151,73	138,83 ^a	9,26
Metoclopramid (Tabletten)	10 mg Tabletten Packung zu 100 Stück: Festbetrag 15,55	13,42 ^a	0,40
Metoclopramid (Retardkapseln)	30 mg Retardkapseln Packung zu 50 Stück: Festbetrag 20,63	18,10 ^a	0,36
Metoclopramid (Lösung)	1 mg/ml, Lösung zum Einnehmen Packung zu 100 ml: Festbetrag 12,05	10,20 ^a	3,06

a: Für Ondansetron und Metoclopramid gelten Festbeträge. Die Kosten nach Abzug der Rabatte ergeben sich aus dem jeweiligen Festbetrag abzüglich des gesetzlichen Apothekenrabatts in Höhe von 1,77 Euro auf den Apothekenabgabepreis und des gesetzlichen Rabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b (sog. „Generikarabatt“) in Höhe von 10 %.

Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen bei Anwendung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß der Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt wurde (siehe Abschnitt 3.1.1).

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die

Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-2 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-5 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit advSM	Verordnung von Antiemetika	132,13 – 3.378,20 ^a	14.930,69 – 381.736,22 ^a
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit advSM	Bestimmung der Leukozytenzahl	1,00	113,00

a: Die Berechnung der Spanne basiert auf einer Metoclopramid-Gabe für die minimalen Kosten und einer Ondansetron-Gabe für die maximalen Kosten.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-2, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-5) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit advSM	Arzneimittelkosten: 530.279,42 Zusatzkosten: 133,13 – 3.379,20 ^b Summe: 530.412,55 – 533.658,62	Arzneimittelkosten: 59.921.574,45 Zusatzkosten: 15.043,69 – 381.849,22 ^b Summe: 59.936.618,14 – 60.303.423,68
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-2, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-5, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Berechnung der Spanne basiert auf einer Metoclopramid-Gabe für die minimalen Kosten und einer Ondansetron-Gabe für die maximalen Kosten.</p>			

Die Behandlungskosten liegen nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte pro Packung bei 20.339,48 Euro. Daraus ergeben sich Tagetherapiekosten pro Patient von 1.452,82 Euro und folglich Jahrestherapiekosten in Höhe von 530.279,42 Euro. Zusatzkosten in Höhe von 133,13 bis 3.379,20 Euro pro Jahr und Patient fallen für die Verordnung von Antiemetika und die Leukozytenzählung an.

Angaben zu den Kosten einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß der Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt wurde (siehe Abschnitt 3.1.1).

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.

Gegenanzeigen

Midostaurin darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der weiteren Bestandteile des Fertigarzneimittels. Außerdem wird die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen. Zum Anteil an Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe liegen keine Daten vor, dieser wird aber als gering eingeschätzt. Insgesamt wird der Anteil der Patienten mit advSM, bei denen Midostaurin nicht angewendet werden darf oder sollte, auf weniger als 1 % geschätzt und in der Berechnung der Versorgungsanteile vernachlässigt.

Versorgungskontext

Für Patienten mit advSM gab es bis dato keine zuverlässig wirksamen Medikamente. Wegen der Schwere der Erkrankung ist der Therapiebedarf enorm hoch. Es kann davon ausgegangen werden, dass etwa 80 % der Patienten im Behandlungsverlauf eine Therapie mit Midostaurin erhalten werden und weitere Komorbiditäten, wie kardiale Vorerkrankungen oder schwere Nieren- bzw. Leberinsuffizienzen, die Entscheidung für eine Therapie mit Midostaurin kaum beeinflussen.

Patientenpräferenz

Aufgrund fehlender Behandlungsalternativen wird davon ausgegangen, dass der Anteil der Patienten, die eine Therapie mit Midostaurin ablehnen werden, vernachlässigbar gering sein wird.

Therapieabbrüche

Die Daten der Zulassungsstudie **CPKC412D2201** zeigen, dass etwa 40 % der Patienten die Behandlung wegen Fortschreitens der Erkrankung abbrechen; etwa 25 % brechen wegen unerwünschter Ereignisse ab (9). Rund 22 % der Patienten wurden weniger als drei Monate behandelt, rund 13 % mehr als drei aber weniger als sechs Monate und etwa 16 % wurden zwischen sechs und zwölf Monate behandelt. Nach einem Jahr waren noch 49,2 % der Patienten unter Behandlung mit Midostaurin. Die Jahrestherapiekosten bezogen auf die gesamte GKV-Population reduzieren sich entsprechend.

Versorgungsanteil

Die Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen wird im Mittel auf 131 geschätzt, 113 davon in der GKV. Es kann davon ausgegangen werden, dass etwa 80 % der Zielpopulation tatsächlich mit Midostaurin behandelt wird. Unter Berücksichtigung des aktuellen Versorgungskontexts und der Erfahrung aus der Anwendung in der Zulassungsstudie zur Therapiedauer ergibt sich ein Versorgungsanteil von etwa 90 Patienten. Etwa die Hälfte der Patienten wird weniger als ein Jahr behandelt:

- weniger als 3 Monate: 20 Patienten
- 3 bis 6 Monate: 12 Patienten
- 6 bis 12 Monate 14 Patienten
- über 12 Monate: 44 Patienten

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.

Nur etwa 90 Patienten werden gemäß Schätzung mit Midostaurin behandelt. Davon wird die Hälfte der Patienten weniger als ein Jahr behandelt. Die Jahrestherapiekosten für die GKV-Population reduziert sich dadurch entsprechend (Tabelle 3-15). Folgende Behandlungsdauern werden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten zugrunde gelegt:

- weniger als 3 Monate: 45 Tage
- 3 bis 6 Monate: 135 Tage
- 6 bis 12 Monate: 270 Tage
- über 12 Monate: 365 Tage

Die Behandlungskosten pro Tag und Patient betragen 1.452,82 Euro.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel auf Basis des Versorgungsanteils

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit advSM (90 Patienten) ^b	Arzneimittelkosten: 296.012,14 Zusatzkosten: 124,70 – 1.936,71 Summe: 296.136,84 – 297.948,85	Arzneimittelkosten: 32.485.062,55 Zusatzkosten: 13.684,32 – 212.539,25 Summe: 32.498.746,87 – 32.697.601,80
	Davon		
	45 Tage Behandlung: 20 Patienten	Arzneimittelkosten: 65.376,91 Zusatzkosten: 27,54 – 427,74 Summe 65.404,45 – 65.804,65	Arzneimittelkosten: 1.307.538,30 Zusatzkosten: 550,80 – 8.554,80 Summe 1.308.089,10 – 1.316.093,10
	135 Tage Behandlung: 12 Patienten	Arzneimittelkosten: 196.130,74 Zusatzkosten: 82,62 – 1.283,22 Summe: 196.213,36 – 197.413,96	Arzneimittelkosten: 2.353.568,93 Zusatzkosten: 991,44 – 15.398,64 Summe: 2.354.560,37 – 2.368.967,57
	270 Tage Behandlung: 14 Patienten	Arzneimittelkosten: 392.261,49 Zusatzkosten: 165,24 – 2.566,44 Summe 392.426,73 – 394.827,93	Arzneimittelkosten 5.491.660,84 Zusatzkosten: 2.313,36 – 35.930,16 Summe: 5.493.974,20 – 5.527.591,00
	365 Tage Behandlung: 44 Patienten	Arzneimittelkosten: 530.279,42 Zusatzkosten: 223,38 – 3.469,45 Summe: 530.502,80 – 533.748,87	Arzneimittelkosten: 23.332.294,48 Zusatzkosten: 9.828,72 – 152.655,65 Summe: 23.342.123,20 – 23.484.950,13

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-2, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-5, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Die Jahrestherapiekosten ergeben sich als Durchschnitt der Jahrestherapiekosten bei unterschiedlichen Behandlungsdauern.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Informationen, die für den Abschnitt 3.3 herangezogen wurden, stammen aus Fachinformationen zu Arzneimitteln, aus öffentlichen Berichten und Datenbanken. Suche und Auswahl der verwendeten Quellen erfolgten gezielt und nichtsystematisch.

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 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis. Fachinformation Rydapt. Stand: September 2017. 2017.
2. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. 2016 [Zuletzt aktualisiert 19.12.2016; abgerufen am 28.07.2017]; Abrufbar unter: www.whocc.no/atc_ddd_index.
3. Lauer. Lauer-Taxe, Stand: 01.10.2017. 2017.
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2017. 2017.

5. Mylan dura. Fachinformation Ondansetron dura 8 mg Filmtabletten. 2016.
6. 1A Pharma. Fachinformation MCP 1A Pharma. 2014.
7. STADA. Fachinformation MCP STADA. 2016.
8. AbZ Pharma. Fachinformation MCP-CT 30 mg Retardkapseln. 2016.
9. Novartis. CPKC412D2201 - A single arm, Phase II, open-label study to determine the efficacy of 100 mg twice daily oral dosing of midostaurin administered to patients with aggressive systemic mastocytosis or mast cell leukemia +/- an associated hematological clonal non-mast cell lineage disease. Studienbericht. 2016.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Alle im folgenden Abschnitt genannten Informationen sind, wenn nicht anders angegeben, der Fachinformation für Midostaurin (Rydapt[®]) entnommen (1).

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

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

Dosierung

Midostaurin sollte zweimal täglich in Abständen von ungefähr zwölf Stunden eingenommen werden. Die Kapseln sollten zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

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

Die empfohlene Anfangsdosis von Midostaurin für Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL beträgt 100 mg oral zweimal täglich. Die Behandlung sollte fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen erkennbar ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Empfehlungen für Dosisänderungen von Midostaurin bei Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL sind in Tabelle 3-16 angegeben.

Tabelle 3-16: Empfehlungen zur Dosisunterbrechung, Reduzierung und Abbruch von Midostaurin bei Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL

Kriterien	Dosierung von Midostaurin
Eine ANC $< 1,0 \times 10^9/l$, zurückzuführen auf Midostaurin, bei Patienten ohne MCL oder eine ANC $< 0,5 \times 10^9/l$, zurückzuführen auf Midostaurin, bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn einen Wert für ANC von $0,5 - 1,5 \times 10^9/l$ hatten.	Behandlung mit Midostaurin unterbrechen, bis $ANC \geq 1,0 \times 10^9/l$, dann Behandlung mit Midostaurin 50 mg zweimal täglich wieder aufnehmen. Bei guter Verträglichkeit auf 100 mg zweimal täglich erhöhen. Behandlung mit Midostaurin abbrechen, wenn die niedrige ANC länger als 21 Tage besteht und ein Verdacht auf einen Zusammenhang mit Midostaurin besteht.
Eine Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$, zurückzuführen auf Midostaurin, bei Patienten ohne MCL oder eine Thrombozytenzahl $< 25 \times 10^9/l$, zurückzuführen auf Midostaurin, bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn eine Thrombozytenzahl von $25 - 75 \times 10^9/l$ hatten.	Behandlung mit Midostaurin unterbrechen, bis Thrombozytenzahl höher oder gleich $50 \times 10^9/l$ ist, dann Behandlung mit Midostaurin 50 mg zweimal täglich wieder aufnehmen. Bei guter Verträglichkeit auf 100 mg zweimal täglich erhöhen. Behandlung mit Midostaurin abbrechen, wenn die niedrige Thrombozytenzahl länger als 21 Tage besteht und ein Verdacht auf einen Zusammenhang mit Midostaurin besteht.
Hämoglobin niedriger als 8 g/l, zurückzuführen auf Midostaurin, bei Patienten ohne MCL oder eine lebensbedrohliche Anämie, zurückzuführen auf Midostaurin, bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn einen Hämoglobinwert von $8 - 10$ g/l hatten.	Behandlung mit Midostaurin unterbrechen, bis Hämoglobin ≥ 8 g/l ist, dann Behandlung mit Midostaurin 50 mg zweimal täglich wieder aufnehmen. Bei guter Verträglichkeit auf 100 mg zweimal täglich erhöhen. Behandlung mit Midostaurin abbrechen, wenn niedriges Hämoglobin länger als 21 Tage besteht und ein Verdacht auf einen Zusammenhang mit Midostaurin besteht.
Übelkeit der Grade 3/4 und/oder Erbrechen trotz optimaler antiemetischer Therapie.	Behandlung mit Midostaurin drei Tage (sechs Dosen) unterbrechen, dann Behandlung mit Midostaurin 50 mg zweimal täglich wieder aufnehmen. Bei guter Verträglichkeit schrittweise auf 100 mg zweimal täglich erhöhen.
Andere nicht-hämatologische Toxizitäten der Grade 3/4.	Behandlung mit Midostaurin unterbrechen, bis sich das Ereignis auf Grad ≤ 2 verbessert hat, dann Behandlung mit Midostaurin 50 mg zweimal täglich wieder aufnehmen. Bei guter Verträglichkeit auf 100 mg zweimal täglich erhöhen. Behandlung mit Midostaurin abbrechen, wenn sich die Toxizität nicht innerhalb von 21 Tagen auf Grad ≤ 2 verbessert oder wenn eine schwere Toxizität bei einer reduzierten Dosis von Midostaurin erneut auftritt.
ANC: Absolute Neutrophilenzahl (<i>Absolute Neutrophil Count</i>) CTCAE-Schweregrad (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>): Grad 1 = leichte Symptome; Grad 2 = mäßige Symptome; Grad 3 = schwere Symptome; Grad 4 = lebensbedrohliche Symptome.	

Besondere Patientenpopulationen

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist begrenzt, und für Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium liegen keine Daten vor.

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ist keine Studie abgeschlossen worden.

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Midostaurin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.

Überdosierung

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

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

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Einnahme von potenten CYP3A4-Induktoren, z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Carbamazepin, Enzalutamid und Phenytoin.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neutropenie und Infektionen

Neutropenie ist bei Patienten aufgetreten, die Midostaurin als Monotherapie und in Kombination mit einer Chemotherapie erhalten hatten. Schwere Neutropenien ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) waren im Allgemeinen reversibel, wenn Midostaurin in den Studien zu ASM, SM-AHN und MCL bis zur Erholung ausgesetzt oder abgesetzt wurde. Die Zahl der weißen Blutkörperchen sollte regelmäßig überwacht werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

Bei Patienten, die eine unerklärliche schwere Neutropenie entwickeln, sollte die Behandlung mit Midostaurin unterbrochen werden, bis $ANC \geq 1,0 \times 10^9/l$ beträgt. Die Behandlung mit Midostaurin ist bei Patienten abzubrechen, die eine wiederkehrende oder lange anhaltende

schwere Neutropenie entwickeln, wenn ein Verdacht auf einen Zusammenhang mit Midostaurin besteht.

Jede aktive schwere Infektion sollte vor Beginn der Midostaurin-Monotherapie unter Kontrolle sein. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion, einschließlich jeglicher durch medizinische Geräte verursachter Infektionen, überwacht werden. Wird eine Infektion diagnostiziert, sollte rasch eine geeignete Behandlung eingeleitet und wenn nötig die Behandlung mit Midostaurin abgebrochen werden.

Kardiale Dysfunktion

Patienten mit symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Bei den Studien zu ASM, SM-AHN und MCL sind Fälle von kardialer Dysfunktion, wie kongestive Herzinsuffizienz (*congestive heart failure*, CHF), teilweise mit Todesfolge, und vorübergehende verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), aufgetreten. In der RATIFY-Studie in der Indikation AML wurde hinsichtlich der CHF kein Unterschied zwischen dem Midostaurin-Arm und dem Kontrollarm beobachtet. Bei Risikopatienten sollte Midostaurin mit Vorsicht angewendet werden und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, indem die LVEF, falls klinisch indiziert, bestimmt wird (bei Behandlungsbeginn und während der Behandlung).

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

Lungentoxizität

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

Embryofetale Toxizität und Stillzeit

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

hormonelle Verhütungsmittel anwenden, müssen zusätzlich eine Barriere Methode zur Verhütung anwenden.

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

Schwere Leberfunktionsstörung

Vorsicht ist angebracht, wenn bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine Behandlung mit Midostaurin erwogen wird. Diese Patienten sollten aufmerksam in Hinblick auf Toxizitäten überwacht werden.

Schwere Nierenfunktionsstörung

Vorsicht ist angebracht, wenn bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder mit Nierenerkrankung im Endstadium eine Behandlung mit Midostaurin erwogen wird. Diese Patienten sollten aufmerksam in Hinblick auf Toxizitäten überwacht werden.

Wechselwirkungen

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

Sonstige Bestandteile

Midostaurin-Weichkapseln enthalten Macrogolglycerolhydroxystearat, das Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen kann.

Eine Dosis von 100 mg Midostaurin-Weichkapseln enthält circa 14 Vol.-% Ethanol, was einer Menge von 333 mg Alkohol entspricht. Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Alkoholkranken, Epileptikern oder Leberkranken oder bei Schwangeren und Stillenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Midostaurin

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

Starke CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Midostaurin mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Enzalutamid, Phenytoin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) ist kontraindiziert. Starke CYP3A4-Induktoren verringern die Exposition von Midostaurin und seinen aktiven Metaboliten (CGP52421 und CGP62221).

Starke CYP3A4-Inhibitoren

Starke CYP3A4-Inhibitoren können die Blutkonzentration von Midostaurin erhöhen.

Einfluss von Midostaurin auf andere Arzneimittel

Midostaurin ist *in vivo* kein Inhibitor von CYP3A4. Basierend auf *In-vitro*-Daten haben Midostaurin und/oder seine Metaboliten das Potenzial zur Hemmung der Enzyme CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 und CYP3A4/5.

Basierend auf *In-vitro*-Daten haben Midostaurin und/oder seine Metaboliten das Potenzial zur Induktion der Enzyme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4. Midostaurin hemmt *in vitro* OATP1B1, BCRP und P-Glykoprotein. Es gibt Hinweise, dass Midostaurin *in vivo* zumindest ein moderater Induktor von CYP3A4 sein kann.

In-vivo-Studien, um die Induktion und Hemmung von Enzymen und Transportern durch Midostaurin und seine aktiven Metaboliten zu untersuchen, wurden nicht durchgeführt. Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite, die Substrate von CYP1A2 (z. B. Tizanidin), CYP2D6 (z. B. Codein), CYP2C8 (z. B. Paclitaxel), CYP2C9 (z. B. Warfarin), CYP2C19 (z. B. Omeprazol), CYP2E1 (z. B. Chlorzoxazon), CYP3A4/5 (z. B. Tacrolimus), CYP2B6 (z. B. Efavirenz), P-Glykoprotein (z. B. Paclitaxel), BCRP (z. B. Atorvastatin) oder OATP1B1 (z. B. Digoxin) sind, sollten mit Vorsicht angewendet werden, wenn sie gleichzeitig mit Midostaurin gegeben werden. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein, um eine optimale Exposition zu erzielen.

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Midostaurin die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva verringern kann, weshalb Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden müssen.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Bei gesunden Probanden erhöhte sich die Midostaurin-Resorption um durchschnittlich 22 %, wenn Midostaurin mit einer Standardmahlzeit gegeben wurde, und um durchschnittlich 59 %, wenn es zu einer fettreichen Mahlzeit gegeben wurde. Im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen wurde die Höchstkonzentration von Midostaurin bei einer Einnahme mit einer Standardmahlzeit um 20 % und bei einer Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit um 27 % verringert. Es wird empfohlen, Midostaurin mit Nahrung einzunehmen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber informiert werden, dass Midostaurin im Tierversuch eine schädliche Wirkung auf den sich entwickelnden Fötus gezeigt hat. Sexuell aktiven Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, vor Beginn der Behandlung mit Midostaurin einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Sie müssen während der Behandlung mit Midostaurin und noch mindestens vier Monate lang nach Beendigung der Behandlung mit Midostaurin eine wirkungsvolle Verhütungsmethode anwenden (Methoden, die zu Schwangerschaftsraten von weniger als 1 % führen). Es ist derzeit nicht bekannt, ob Midostaurin die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva verringern kann, weshalb Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden müssen.

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

Es gibt keine Daten zu den Auswirkungen von Midostaurin auf die Fertilität beim Menschen. Tierstudien mit Midostaurin zeigten eine Beeinträchtigung der Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Weitere detaillierte Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Midostaurin (Rydapt®) unbedingt zu beachten. Die Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Midostaurin (Rydapt®) ist ein Arzneimittel, das nur auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung erhältlich ist (2).

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

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

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

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

Die im folgenden Abschnitt genannten Informationen sind den Anhängen I–III des EPAR entnommen (2). Ein Annex IV wurde im Zulassungsverfahren nicht erstellt.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
PAES: Um die Wirksamkeit bei älteren Patienten zu untersuchen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die finalen Ergebnisse der Phase-II-Studie CPKC412ADE02T übermitteln. CPKC412ADE02T ist eine Studie mit Midostaurin in Kombination mit einer intensiven Induktion, einer Konsolidierung einschließlich einer allogenen Stammzelltransplantation und einer Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren mit FLT3-ITD-mutierter AML.	Finaler Studienbericht: September 2021
PAES: Um die Wirksamkeit bei älteren Patienten zu untersuchen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Studie CPKC412A2408 durchführen und deren Ergebnisse übermitteln. CPKC412A2408 ist eine Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin in Kombination mit einer Standardchemotherapie während der Induktion und Konsolidierung, gefolgt von einer zwölfmonatigen Midostaurin-Monotherapie bei erwachsenen Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) mit neu diagnostizierter FLT3-mutierter AML.	Finaler Studienbericht: Dezember 2022
PAES: Um die Wirksamkeit bei älteren Patienten zu untersuchen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Studie CPKC412E2301 durchführen und deren Ergebnisse übermitteln. CPKC412E2301 ist eine randomisierte doppelblinde Studie mit Midostaurin versus Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie während der Induktion und Konsolidierung, gefolgt von einer zwölfmonatigen Midostaurin-Monotherapie bei erwachsenen Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) mit neu diagnostizierter AML ohne FLT3-Mutation. Der Prüfplan beinhaltet eine umfassende Erfassung von Baseline-Daten (einschließlich Biomarker), die Behandlungen nach der Studie und eine Auswertung der minimalen Resterkrankung (<i>minimal residual disease</i> , MRD).	Finaler Studienbericht: Juni 2023
PAES: Post-Authorisation Efficacy Study.	

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Maßnahmen zur Risikominimierung sind dem RMP in der Version 1.5 vom 20. Juli 2017 entnommen (Seiten 108 ff.) und in Tabelle 3-17 dargestellt (3).

Tabelle 3-17: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Leukopenie	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ Die relevanten Fachbegriffe (<i>preferred terms</i>) sind als Nebenwirkungen im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführt.	Keine
Schwere Infektionen	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ Die relevanten Fachbegriffe (<i>preferred terms</i>) sind als Nebenwirkungen im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführt.	Keine
Lungentoxizität (einschließlich Pleuraerguss und interstitieller Lungenerkrankung)	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit starken Inhibitoren von CYP3A4	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“	
Arzneimittelwechselwirkungen mit starken Induktoren von CYP3A4	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“	Keine
Kardiale Dysfunktion	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“	Keine
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“	Keine
Anwendung während der Stillzeit	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“	Keine
Wirkung des genetischen Polymorphismus von CYP3A4/CYP3A5 auf die Pharmakokinetik von Midostaurin und das mögliche Risiko einer behandlungsabhängigen Toxizität	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit Substraten von OATP1B1, P-Glykoprotein, BCRP und des BSEP-Transporters	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit Substraten von CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und oralen Kontrazeptiva	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“	Keine
Anwendung bei	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Kindern und Jugendlichen	Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“	
Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“	Keine
BCRP: <i>Breast Cancer Resistance Protein</i> ; BSEP: <i>Bile Salt Export Pump</i> ; CYP: <i>Cytochrom P450</i> ; OATP: <i>Organic Anion Transporting Polypeptide</i> .		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Keine weiteren Anforderungen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 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. Fachinformation Rydapt. Stand: September 2017. 2017.
2. European Medicines Agency. European Public Assessment Report Midostaurin. Annex I-III. 2017.
3. Novartis. EU Safety Risk Management Plan (RMP) Midostaurin. Version 1.5 vom 20.07.2017. 2017.