

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Gilteritinib (XOSPATA™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.11.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität.....	15
Tabelle 1-10: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension Sicherheit	16
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5HT _{2B} -Rezeptor	5-Hydroxytryptamin 2B-Rezeptor
Abs.	Absatz
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AXL	AXL Receptor Tyrosine Kinase
COMP	Committee for Medicinal Products
CRc-R	Rate der zusammengesetzten, vollständigen Remission
CRh-R	Rate der vollständigen Remission mit partieller hämatologischer Wiederherstellung
CR-R	Vollständige Remissionsrate
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A	Cytochrome P450, Familie 3, Subfamilie A
EKG	Elektrokardiogramm
FLAG-IDA	Fludarabin mit Idarubicin, hoch dosiertes Cytarabin und Granulozyten-Koloniestimulierendem Faktor
FLT3	FMS-like Tyrosine Kinase 3
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
Halbs.	Halbsatz
HR	Hazard Ratio
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
mITT	Modified Intention to Treat
ms	Millisekunden
OS	Gesamtüberleben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
Pgp	P-Glycoprotein
QTcF	Fridericia-korrigiertes QT-Intervall
RR	Relatives Risiko
SAF	Safety Analysis Set
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKD	Tyrosinkinase-Domäne
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Astellas Pharma GmbH
Anschrift:	Ridlerstraße 57 80339 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Silvia Hösch
Position:	Market Access Medicines Lead, Market Access & Government Affairs
Adresse:	Ridlerstraße 57 80339 München Deutschland
Telefon:	+49 89-4544-1492
Fax:	+49 89-4544-5492
E-Mail:	Silvia.Hoesch@astellas.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Astellas Pharma Europe B.V.
Anschrift:	Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Gilteritinib
Handelsname:	XOSPATA™
ATC-Code:	L01XE54
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Einige der häufigeren, bei akuter myeloischer Leukämie (AML) vorkommenden Mutationen betrifft die Fms-like Tyrosine Kinase 3 (FLT3), die auf der Oberfläche hämatopoetischer Stammzellen exprimiert wird. FLT3 spielt eine bedeutende Rolle bei der Proliferation, dem Überleben und der Differenzierung hämatopoetischer Vorläuferzellen. Es handelt sich bei FLT3 um ein sogenanntes Protoonkogen. Die Überexpression von FLT3 sowie die mutationsbedingte konstitutive FLT3-Aktivierung führen zu einer übermäßigen Zellproliferation bei gleichzeitig verringerter Apoptoserate.

Gilteritinib ist ein sogenannter FLT3-Inhibitor. Als FLT3-Inhibitor vom Typ I hat es die aktive und die inaktive Konformation der FLT3-Rezeptorkinase-Domäne zum Ziel. Durch die Bindung des FLT3-Liganden sowie durch Tyrosinkinase-Domäne (TKD)-Mutationen ändert sich die Konformation des FLT3-Rezeptors von inaktiv zu aktiv, wodurch die FLT3-Inhibitoren vom Typ II nicht mehr an den Rezeptor binden können. Typ I-Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Gilteritinib induzieren eine kompetitive Hemmung der Adenosintriphosphat-Bindungsstelle der FLT3-Rezeptorkinase-Domäne. Dadurch soll der Aktivierung des Rezeptors und der Überaktivierung von nachgeschalteten proliferativen und anti-apoptotischen Signalwegen sowie der Herunterregulierung von Differenzierungsmediatoren entgegengewirkt werden. Dies führt zu einer Wachstumshemmung der Tumorzelle und anschließend zur Apoptose.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Weiterhin inhibiert Gilteritinib die Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase, die Leukocyte Receptor Tyrosine Kinase sowie die AXL Receptor Tyrosine Kinase (AXL). Die AXL ist an der Aktivierung von FLT3 beteiligt und kann die Proliferation von Blasten steigern. Dadurch steht AXL in Verdacht, Teil der AML-Pathogenese zu sein. Eine Überexpression der AXL kann zudem zu einer ungünstigen AML-Prognose und einer Resistenz gegenüber der Standardchemotherapie und FLT-3 Inhibitoren führen. Somit ist Gilteritinib ein neuartiger und potenter Typ I-Tyrosinkinase-Inhibitor.

Der Wirkmechanismus von Gilteritinib unterscheidet sich von dem anderer Arzneimittel, die bei rezidivierter oder refraktärer AML derzeit in Deutschland zugelassen sind (Azacitidin, Cytarabin, Daunorubicin, Etoposid, Idarubicin, Mitoxantron).

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
XOSPATA ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation.	24.10.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	nicht zutreffend
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung am 24.10.2019 als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Daher wurde die Vergleichstherapie der Studie ADMIRAL zugrunde gelegt. Zusätzlich dazu wurde für das Gesamtüberleben eine Sensitivitätsanalyse ohne das im Vergleichsarm verwendete FLAG-IDA-Regime dargestellt. Dieses wurde durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 13.12.2018 nicht als zVT benannt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Auf Basis der EG-Verordnung Nr. 141/2000 hat Gilteritinib am 17.1.2018 (Anwendungsgebiet: AML) den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die europäische Kommission erhalten. Der Orphan Drug Status wurde am 23.09.2019 vom Committee for Medicinal Products (COMP) bestätigt. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung am 24.10.2019 als belegt. Für Gilteritinib ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudie ADMIRAL festgestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Gilteritinib erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie ADMIRAL.

Für die Behandlung mit Gilteritinib zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben (OS) gegenüber der Behandlung mit einer Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,637 [0,490; 0,830]; $p = 0,0007$), was einer Verlängerung der Überlebenszeit von 3,7 Monaten im Median entspricht. In der Hauptanalyse der modifizierte ITT-Population (mITT)-Population zeigte sich unter Behandlung mit Gilteritinib eine Verlängerung des OS um 4,3 Monate im Vergleich zur Chemotherapie. Dies ging mit einer statistisch signifikanten Risikoreduktion um 49 % einher (HR [95 %-KI]: 0,510 [0,375; 0,694]; $p < 0,0001$). Die mITT setzt sich aus dem Gilteritinibarm versus einem reduzierten Chemotherapiearm, von dem die mit Fludarabin mit Idarubicin, hoch dosiertes Cytarabin und Granulozyten-Koloniestimulierendem Faktor (FLAG-IDA) behandelten Patienten abgezogen wurden, zusammen.

Der Anteil der Patienten mit einer kompletten Remission nach Behandlung mit Gilteritinib war statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe (RR [95 %-KI]: 2,01 [1,15; 3,51]; $p = 0,0107$). Bei der vollständigen Remission mit partieller hämatologischer Erholung unterschied sich der Behandlungseffekt signifikant zugunsten von Gilteritinib (RR [95 %-KI]: 2,64 [1,14; 6,10]; $p = 0,0164$). Der Anteil der Patienten mit einer zusammengesetzten vollständigen Remission war im Gilteritinibarm größer als im Chemotherapiearm. Mit einem RR von 2,50 ist dieser Unterschied statistisch signifikant zugunsten von Gilteritinib (RR [95 %-KI]: 2,50 [1,76; 3,54]; $p < 0,0001$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die mediane Behandlungsdauer unterschied sich in beiden Studienarmen stark. Während die Patienten im Gilteritinibarm in der Safety Analysis Set (SAF)-Population im Median 126 Tage (4 bis 885 Tage) Gilteritinib erhielten, so waren es für die Chemotherapieregime 28 Tage. Unerwünschte Ereignisse (UE) (inkl. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)) wurden über die gesamte Behandlungsphase bis zum Ende einer 30-tägigen Nachbeobachtungszeit erhoben. Für die Langzeit-Follow-Up-Phase wurden darüber hinaus SUE für Gilteritinib dokumentiert. Da somit auch die Beobachtungszeiten in den Studienarmen stark voneinander abweichen, stellen Effektschätzer für binäre Zielgrößen keine adäquate Analyseverfahren dar und werden nur ergänzend dargestellt. Ebenfalls ergänzend werden Time to Event-Analysen gezeigt, die zwar ebenfalls die unterschiedlichen Beobachtungszeiten berücksichtigen, jedoch die Zeit bis zum ersten Ereignis darstellen und nicht berücksichtigen, dass auch im weiteren Studienverlauf unerwünschte Ereignisse auftreten können. Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt daher anhand expositionsadjustierter Inzidenz-Quotienten, die das Auftreten von UE während der gesamten Behandlungszeit erfassen und somit geeignet sind, die Häufigkeit von UE in den Studienarmen bei Berücksichtigung der Behandlungszeit zu vergleichen.

Der expositionsadjustierte Inzidenz-Quotient (Rate Ratio) [95 %-KI] für alle UE beträgt 0,606 [0,483; 0,761] und zeigt mit einem p-Wert von $p < 0,0001$ einen statistisch signifikanten Vorteil für Gilteritinib. Dieser Vorteil zeigt sich ebenfalls für die Endpunkte UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3 (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,398 [0,313; 0,506]; $p < 0,0001$), UE mit CTCAE Grad 5 (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,439 [0,255; 0,755]; $p = 0,0029$) und Therapieabbrüche aufgrund von UE (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,439 [0,240; 0,801]; $p = 0,0073$). Lediglich für SUE zeigt sich eine höhere Rate von Ereignissen für den Gilteritinibarm als für den Chemotherapiearm. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,091 [0,755; 1,576]; $p = 0,6425$).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Gesamtschau

In der Nutzenkategorie **Mortalität** zeigt sich für die Therapie mit Gilteritinib gegenüber der Vergleichstherapie aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

In der Nutzendimension **Morbidität** liegen unter Berücksichtigung der Ergebnisse zur Remission statistisch signifikante Effekte zugunsten von Gilteritinib vor. Aus Sicht der Astellas Pharma GmbH zeigt sich gegenüber der Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Mit einem teils erheblichen und einem teils beträchtlichen Zusatznutzen in den Einzelkategorien der Remission wird in der Nutzendimension Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Bei der Beurteilung der Effekte in der Nutzenkategorie **Sicherheit** ist zunächst auf die unterschiedlichen Beobachtungszeiten der SAF-Population (Gilteritinib Median 126 Tage (4 bis 885 Tage); Chemotherapie Median 28 Tage (5 bis 217 Tage)) als relevanter Verzerrungsfaktor zu verweisen. Insgesamt zeigen sich statistisch signifikante patientenrelevante Vorteile zugunsten von Gilteritinib bei jeglichen UE, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 bzw. CTCAE Grad 5 und Therapieabbrüche aufgrund von UE. Lediglich SUE sind unter Gilteritinib geringfügig häufiger aufgetreten, jedoch zeigt sich kein statistisch signifikanter Nachteil für Gilteritinib.

So ergibt sich für Gilteritinib im Vergleich zur Chemotherapie ein überlegenes Sicherheitsprofil mit Nebenwirkungen, die durch geeignete Maßnahmen handhabbar sind. Insgesamt zeigt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Schlussfolgerung zum medizinischen Zusatznutzen

Für die Nutzenbewertung von Gilteritinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation liegen Ergebnisse zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit auf Basis der Studie ADMIRAL vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gilteritinib führt im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens. Bezüglich der Sicherheit zeigen sich durchweg deutliche Vorteile von Gilteritinib gegenüber der Salvage-Chemotherapie in nahezu allen Analysen (UE; Therapieabbrüche aufgrund von UE; CTCAE > Grad 3 sowie Grad 5). Die entgegengerichteten Effekte bei den SUE sind vor dem Hintergrund der längeren Beobachtungszeit unter der Gilteritinibtherapie und dem unterschiedlichen Behandlungssetting (ambulant vs. stationär) zu betrachten. Insgesamt ist somit von einem beträchtlichen Zusatznutzen von Gilteritinib bezüglich der Dimension Sicherheit auszugehen.

Auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit FLT3-Mutation wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Gilteritinib als **erheblich** eingestuft. Die zugrunde liegenden Studienergebnisse sind in Tabelle 1-9 und Tabelle 1-10 dargestellt.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität

Endpunkt	n ^a /N ^b (%) Gilteritinib Chemotherapie	Ergebnisse ^c Gilteritinib vs. Chemotherapie	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatznutzens ^d
Mortalität			
OS			
ITT- Population	171/247 (69,2) 90/124 (72,6)	Monate (Median): 9,3 vs. 5,6 HR [95 %-KI]: 0,637 [0,490; 0,830] p-Wert = 0,0007	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
mITT- Population ^e	171/247 (69,2) 63/82 (76,8)	Monate (Median): 9,3 vs. 5,0 HR [95 %-KI]: 0,510 [0,375; 0,694] p-Wert < 0,0001	Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen
Morbidität			
Remission			
CR-R			
ITT- Population	52/247 (21,1) 13/124 (10,5)	Reverses RR [95 %-KI]: 0,50 [0,29; 0,87] p-Wert = 0,0107	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^f
CRh-R			
ITT- Population	32/247 (13,0) 6/124 (4,8)	Reverses RR [95 %-KI]: 0,38 [0,16; 0,88] p-Wert = 0,0164	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^f

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	n ^a /N ^b (%) Gilteritinib Chemotherapie	Ergebnisse ^c Gilteritinib vs. Chemotherapie	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatznutzens ^d
CRc-R			
ITT- Population	134/247 (54,3) 27/124 (21,8)	Reverses RR [95 %-KI]: 0,40 [0,28; 0,57] p-Wert < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^f
<p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis. b: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Remission handelt es sich um die ITT-Population, für die Endpunkte zur Sicherheit um die SAF-Population. c: Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt der finalen Analyse vom 17.09.2018. d: Die Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt basierend auf den Schwellenwerten gemäß IQWiG Allgemeine Methoden Version 5.0. e: Anzahl analysierter Studienteilnehmer abzüglich derer, die im Vergleichsarm eine Chemotherapie mit FLAG-IDA erhalten haben. Post hoc definierte Studienpopulation, um der zVT-Stellung des G-BA zu entsprechen, die nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Es zeigt sich eine Bestätigung der Ergebnisse zur ITT-Population. f: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den transformierten Effektschätzern (Kehrwert). Alle Abkürzungen sind im Abbildungsverzeichnis erläutert.</p>			

Tabelle 1-10: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension Sicherheit

Endpunkt	n ^a /N ^b (%) Gilteritinib Chemotherapie	Ergebnisse ^c Gilteritinib vs. Chemotherapie	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatznutzens ^d
Sicherheit^e			
UE			
SAF- Population	246/246 (100,0) 107/109 (98,2)	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,606 [0,483; 0,761] p-Wert < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
UE mit CTCAE Grad ≥ 3			
SAF- Population	236/246 (95,6) 94/109 (86,2)	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,398 [0,313; 0,506] p-Wert < 0,0001	
SUE			
SAF- Population	204/246 (82,9) 33/109 (30,3)	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,091 [0,755; 1,576] p-Wert = 0,6425	
UE mit CTCAE Grad 5			
SAF- Population	71/246 (28,9) 16/109 (14,7)	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,439 [0,255; 0,755] p-Wert = 0,0029	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	n^a/N^b (%) Gilteritinib Chemotherapie	Ergebnisse^c Gilteritinib vs. Chemotherapie	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatznutzens^d
Therapieabbrüche aufgrund von UE			Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SAF-Population	58/246 (23,6) 13/109 (11,9)	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,439 [0,240; 0,801] p-Wert = 0,0073	
<p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.</p> <p>b: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Remission handelt es sich um die ITT-Population, für die Endpunkte zur Sicherheit um die SAF-Population.</p> <p>c: Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt der finalen Analyse vom 17.09.2018.</p> <p>d: Die Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt basierend auf den Schwellenwerten gemäß IQWiG Allgemeine Methoden Version 5.0.</p> <p>e: Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgt aufgrund der unterschiedlichen Expositions- und Beobachtungszeiten auf Basis expositionsadjustierter Inzidenz-Quotienten.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abbildungsverzeichnis erläutert.</p>			

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von XOSPATA™ umfasst erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bei der AML handelt es sich um eine aggressive und heterogene Erkrankung, die durch einen schnellen Krankheitsverlauf mit starker Reduzierung der Lebensqualität, hohem Rezidivrisiko und geringem Gesamtüberleben gekennzeichnet ist. Insbesondere bei der rezidivierten oder refraktären AML führen fehlende etablierte Therapieoptionen und Mutationen (z. B. im FLT3-Gen) zu einer schlechten Prognose. Dies wird durch die hohen Rezidiv- und geringen Gesamtüberlebensraten deutlich. Die Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit einer rezidivierten oder refraktären AML und FLT3-Mutation sind stark limitiert und in den letzten Jahrzehnten fast unverändert. Deshalb besteht ein hoher Bedarf an therapeutischen Optionen, um eine Remission zu erreichen, das Gesamtüberleben der Patienten zu verlängern und die Lebensqualität durch die Reduzierung von Nebenwirkungen zu verbessern.

Gilteritinib ist eine wertvolle und dringend notwendige Ergänzung der Therapieoptionen in dieser Patientenpopulation. Neben den klinischen Vorteilen von Gilteritinib, entfällt durch die Möglichkeit der oralen Einnahme von Gilteritinib zu Hause auch der bei den ansonsten angewendeten Chemotherapieregimen notwendige Krankenhausaufenthalt der Patienten. Gilteritinib konnte in klinischen Studien Vorteile im Gesamtüberleben und in der Remissionsrate gegenüber Chemotherapieregimen bei einem günstigen Nebenwirkungsprofil zeigen. Somit kann durch Gilteritinib die Therapiesituation für Patienten mit einer rezidivierten oder refraktären AML und FLT3-Mutation entscheidend verbessert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	389 (223 - 576)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	erheblich	389 (223 - 576)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	Bei kontinuierlicher Gabe über 365 Tage	
		279.498,63	62.328.195,35 - 160.991.213,10
		Bei kontinuierlicher Gabe für 180 Tage ^b	
		137.866,44	30.744.216,94 - 79.411.071,56
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Behandlung mit XOSPATA sollte so lange fortgesetzt werden, so lange ein klinischer Nutzen für den Patienten besteht. Gemäß Fachinformation ist die Behandlung mit der verschriebenen Dosis für bis zu sechs Monate in Betracht zu ziehen, da ein Ansprechen auch verzögert eintreten kann. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Da bei den dargestellten Jahrestherapiekosten von einer Überschätzung ausgegangen werden kann und nur die tatsächlichen Kosten die Versorgungsrealität korrekt abbilden, wurden hier zusätzlich die Kosten für sechs Monate angeführt.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Bei kontinuierlicher Gabe über 365 Tage 62.328.195,35 - 160.991.213,10
Bei kontinuierlicher Gabe für 180 Tage ^a 30.744.216,94 - 79.411.071,56
a: Die Behandlung mit XOSPATA sollte so lange fortgesetzt werden, so lange ein klinischer Nutzen für den Patienten besteht. Gemäß Fachinformation ist die Behandlung mit der verschriebenen Dosis für bis zu sechs Monate in Betracht zu ziehen, da ein Ansprechen auch verzögert eintreten kann. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
Kodierung^a	Kurzbezeichnung				
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	Bei kontinuierlicher Gabe über 365 Tage	279.498,63	62.328.195,35 - 160.991.213,10
			Bei kontinuierlicher Gabe für 180 Tage ^b	137.866,44	30.744.216,94 - 79.411.071,56
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Behandlung mit XOSPATA sollte so lange fortgesetzt werden, so lange ein klinischer Nutzen für den Patienten besteht. Gemäß Fachinformation ist die Behandlung mit der verschriebenen Dosis für bis zu sechs Monate in Betracht zu ziehen, da ein Ansprechen auch verzögert eintreten kann. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Bei kontinuierlicher Gabe über 365 Tage 62.328.195,35 - 160.991.213,10
Bei kontinuierlicher Gabe für 180 Tage ^a 30.744.216,94 - 79.411.071,56
a: Die Behandlung mit XOSPATA sollte so lange fortgesetzt werden, so lange ein klinischer Nutzen für den Patienten besteht. Gemäß Fachinformation ist die Behandlung mit der verschriebenen Dosis für bis zu sechs Monate in Betracht zu ziehen, da ein Ansprechen auch verzögert eintreten kann. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung^a	Kurzbezeichnung				
nicht zutreffend					
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Astellas gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, das gemäß der im Pharmakovigilanzplan niedergelegten Verpflichtungen eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt. Folgende Vorgaben aus der Fachinformation sind zu berücksichtigen:

Dosierung/Art der Anwendung:

- Die Behandlung mit XOSPATA sollte durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden.
- Bestätigung des FLT3-Mutationsstatus durch einen validierten Test vor Verwendung von XOSPATA.
- Die Behandlung von Patienten mit Xospata kann nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) wieder aufgenommen werden.
- Beurteilung der Serumchemie (einschließlich Kreatinphosphokinase vor Beginn der XOSPATA -Behandlung, am Tag 15 und danach monatlich während der Dauer der Therapie.
- Aufzeichnung eines EKGs vor Behandlungsbeginn, an Tag 8, an Tag 15 und vor Beginn der nächsten drei Behandlungsmonate.
- Bei fehlendem Ansprechen nach 4 Wochen Behandlung kann die Dosis auf 200 mg (fünf 40 mg-Tabletten) einmal täglich erhöht werden, sofern dies verträglich oder klinisch erforderlich ist.
- Bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen sind ggf. Dosismodifikationen vorzunehmen.
- XOSPATA wird oral angewendet.
- Die Tabletten können mit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Sie werden unzerkaut mit Wasser eingenommen und dürfen nicht zerbrochen oder zerkleinert werden.

Besondere Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen:

- Liegt der Verdacht auf ein Differenzierungssyndrom vor, ist die Anwendung von XOSPATA zu unterbrechen, wenn schwerwiegende Anzeichen und/oder Symptome länger als 48 Stunden nach Beginn der Gabe von Kortikosteroiden anhalten. Die Behandlung mit XOSPATA kann mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden, wenn die Anzeichen und Symptome auf höchstens Grad 2 zurückgegangen sind. Um die Verordner und Patienten über das bedeutsame Risiko eines Differenzierungssyndroms zu informieren wird Schulungsmaterial erstellt. Dieses ist gedacht für Hämatologen, die Patienten mit Leukämie behandeln, dazu zählt AML, und für Patienten mit AML, denen Xospata verordnet wurde. Patienten erhalten eine Patientenkarte. Diese enthält:
 - Informationen für den Patienten, dass die Behandlung mit Xospata ein Differenzierungssyndrom verursachen kann.
 - Beschreibung der Anzeichen und Symptome der Sicherheitsbedenken und wann ärztlicher Rat eingeholt werden sollte, wenn ein Differenzierungssyndrom vermutet wird.
 - einen Warnhinweis für Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, die Patienten zu jeder Zeit behandeln können, auch im Notfall, mit dem Hinweis, dass der Patient Xospata einnimmt.
 - Kontaktdaten des behandelnden Arztes, der Xospata verschreibt.
 - Diese muss immer mitgeführt werden und jedem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal vorgezeigt werden.
- Bei Patienten, die ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom entwickeln, wird empfohlen XOSPATA abzusetzen.
- Bei Patienten mit QTcF > 500 ms ist die Behandlung zu unterbrechen oder die Dosis zu reduzieren; Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie ist vor Beginn und während der Behandlung zu korrigieren.
- Patienten, bei denen Anzeichen und Symptome für eine Pankreatitis auftreten, müssen untersucht und überwacht werden.

Wechselwirkungen

- Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A/Pgp-Induktoren ist zu vermeiden.
- Bei der Anwendung CYP3A-Inhibitoren ist Vorsicht geboten.
- Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die sich gegen den 5HT_{2B}-Rezeptor oder einen nicht spezifischen Sigma-Rezeptor richten ist zu vermeiden, es sei denn, diese Anwendung wird als unumgänglich für die Versorgung des Patienten erachtet.

Schwangerschaft/Stillzeit

- Schwangere Frauen sollen über das potenzielle Risiko für einen Fetus informiert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Gebärfähige Frauen sind darauf hinzuweisen, innerhalb von sieben Tagen vor Beginn der Behandlung mit XOSPATA einen Schwangerschaftstest durchzuführen sowie während der Behandlung mit XOSPATA und mindestens 6 Monate nach dem Ende der Behandlung eine wirksame Kontrazeption anzuwenden.
- Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzlich noch eine Barrieremethode anwenden.
- Männer mit gebärfähigen Partnerinnen sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung und mindestens 4 Monate nach der letzten Einnahme von Xospata eine wirksame Kontrazeption anzuwenden.
- Während der Behandlung mit XOSPATA und mindestens zwei Monate nach der letzten Dosis sollte nicht gestillt werden.

Verkehrstüchtigkeit/Bedienen von Maschinen

- Es sollte berücksichtigt werden, dass Gilteritinib einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Überdosierung

- Im Falle einer Überdosis müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet werden, und es ist eine geeignete symptomatische und unterstützende Behandlung unter Berücksichtigung der langen Halbwertszeit von schätzungsweise 113 Stunden einzuleiten.