

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Midostaurin (Rydapt®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 B

*Erwachsene Patienten mit fortgeschrittener
systemischer Mastozytose (advSM)*

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

Stand: 13.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	24
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	25
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	27
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	31
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	35
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	39
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	42
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	44
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	45
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	46
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	48
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	48
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	57
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	57
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	58
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	59
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	60
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	61
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	62

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prävalenz der advSM	22
Tabelle 3-2: Anzahl Patienten mit advSM	23
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	24
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	25
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	34
Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
Tabelle 3- 9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen.....	39
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	41
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	42
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	42
Tabelle 3-14: Empfehlungen zur Dosisunterbrechung, Reduzierung und Abbruch von Midostaurin bei Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL	48
Tabelle 3-15: Maßnahmen zur Risikominimierung	58
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	61

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
advSM	Advanced systemic mastocytosis [<i>dt. fortgeschrittene systemische Mastozytose</i>]
AHN	Assoziierte hämatologische Neoplasie
ALBVVG	Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	Absolute neutrophil count [<i>dt. Absolute Neutrophilenzahl</i>]
ASM	Aggressive systemische Mastozytose
AUC	Area under the curve [<i>dt. Fläche unter der Kurve</i>]
AWG	Anwendungsgebiet
BCRP	Breast cancer resistance protein [<i>dt. Brustkrebs-Resistenz-Protein</i>]
BSC	Best Supportive Care
bzw.	beziehungsweise
CHF	Congestive heart failure [<i>dt. Kongestive Herzinsuffizienz</i>]
CM	Cutaneous mastocytosis [<i>dt. Kutane Mastozytose</i>]
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products [<i>dt. Komitee für seltene Leiden</i>]
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events [<i>dt. Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen</i>]
CYP	Cytochrom P450
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.
DGAKI	Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V.
dL	Deziliter
ECNM	European Competence Network on Mastocytosis [<i>dt. Europäisches Mastozytose-Kompetenznetzwerk</i>]
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
EURD	EU reference dates [<i>dt. EU Referenztage</i>]

Abkürzung	Bedeutung
FIP1L1-PDGFR α	FIP1-like1-platelet-derived growth factor receptor α [dt. <i>FIP1-ähnlicher 1-Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha</i>]
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3 [dt. <i>FMS-artige Tyrosin-Kinase 3</i>]
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
i. v.	intravenös
IFN	Interferon
ILD	Interstitial lung disease [dt. <i>Interstitielle Lungenerkrankung</i>]
ISM	Indolente systemische Mastozytose
KIT	Rezeptor aus der Familie der Tyrosinkinasen
L	Liter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCL	Mast cell leukemia [dt. <i>Mastzelleukämie</i>]
mg	Milligramm
mL	Milliliter
n. b.	Nicht bestimmbar
NCI	National Cancer Institute [dt. <i>Nationales Krebsinstitut</i>]
ng	Nanogramm
o. g.	oben genannten
PSUR	Periodic Safety Update Reports (Regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit)
PTD	Phosphotransferase-Domäne
RMP	Risikomanagementplan
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SM	Systemische Mastozytose
SM-AHN	Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
SSM	Smoldering systemic mastocytosis [dt. <i>Schwelende systemische Mastozytose</i>]
SZT	Stammzelltransplantation
u. a.	unter anderem

Abkürzung	Bedeutung
VEGFR2	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 [<i>dt. vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor 2</i>]
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WBC	white blood cell counts [<i>dt. Zahl der weißen Blutkörperchen</i>]
WHO	World Health Organization [<i>dt. Weltgesundheitsorganisation</i>]
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Midostaurin wird angewendet

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

Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis- Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Rydapt-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission (siehe Abschnitt 4.2);

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

Das Modul 3B des vorliegenden Dossiers behandelt das Anwendungsgebiet (AWG) der ASM, SM-AHN und MCL, das auch unter dem Begriff „fortgeschrittene systemische Mastozytose“ (*advanced systemic mastocytosis*, advSM) zusammengefasst wird. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Midostaurin wird im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), „einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie“, ermittelt. 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 AWG der Mastozytose den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (*Orphan Drug*) durch die Europäische Kommission erhalten [2]. Der Orphan Drug Status wurde im Rahmen der Zulassung (September 2017) und für die Verlängerung der Zulassung (Mai 2022) bestätigt [3–5]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt. Für Orphan Drugs ist im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zunächst keine zVT zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt.

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

Die zVT für das vorliegend betrachtete AWG wurde vom G-BA wie folgt festgelegt [6]. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie die folgenden Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:

- Avapritinib (nur für Personen nach mindestens einer systemischen Vortherapie und mit Thrombozytenzahlen $\geq 50 \times 10^9/L$),
- Cladribin (off-label [7, 8]),
- Imatinib (nur für Patienten ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Patienten mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR A Fusionsgen) (off-label [9]),
- Best-Supportive-Care.

Die Nutzenbewertung von Midostaurin ist im vorliegenden AWG der advSM als eine besonders gelagerte Fallkonstellation anzusehen. Bei der advSM handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit aggressivem, quasi-deterministischem Krankheitsverlauf (siehe Modul 3). Midostaurin stellt im vorliegenden AWG einen therapeutischen Solisten dar. Durch die Einführung von Midostaurin im Jahr 2017 basierend auf der einarmigen Zulassungsstudie **CPKC412D2201 (D2201)** und der supportiven Studie **CPKC412A2213 (A2213)** hat sich die Therapiesituation von Patienten mit advSM dramatisch verbessert. Midostaurin hat sich im deutschen Versorgungsalltag als Therapiestandard etabliert und stellt auch heute nach wie vor das einzige zugelassene Arzneimittel in der Erstlinientherapie dar [10]. Auf Basis der vorliegenden Evidenz wird Midostaurin auch vom G-BA als relevante Behandlungsoption eingeschätzt [6]. Midostaurin wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zum Zeitpunkt der Markteinführung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für das AWG der advSM zugesprochen [11].

Für die Therapie dieser Erkrankung existiert seit 2017 auch zulassungsüberschreitend über Midostaurin hinaus keine andere Therapie mehr, die gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse noch als Therapiestandard angesehen werden kann [10]. Das zu bewertende Arzneimittel Midostaurin stellt seit sechs Jahren den alleinigen Therapiestandard dar. Entsprechend der Entscheidung des Bundessozialgerichts vom 22. Februar 2023 (B 3 KR 14/21 R) zu Regadenoson unterliegt der Wirkstoff Midostaurin als therapeutischer Solist keiner Pflicht zur Nutzenbewertung. An diesem Umstand vermag nach der Rechtsauffassung der Novartis Pharma GmbH¹ auch die gesetzliche Anpassung durch das Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungsgesetz- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG) nichts zu ändern.

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

In dieser besonderen Fallkonstellation ist es heute unmöglich, für Midostaurin nach der Zulassung im Jahr 2017 direkt vergleichende Evidenz gegenüber der definierten zVT zu generieren. Die Durchführung einer entsprechenden kontrollierten Studie ist nicht genehmigungsfähig und in Ländern mit kommerzieller Verfügbarkeit von Midostaurin nicht durchführbar. Darüber hinaus demonstriert die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** die überlegene Wirksamkeit von Midostaurin im Vergleich zur Off-label-Option Cladribin [28].

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

Sollte der G-BA, entgegen den im vorliegenden Abschnitt diskutierten Ausführungen zur besonderen Fallkonstellation und der Nichtumsetzbarkeit einer Bewertung von Midostaurin gegenüber der definierten zVT, eine Nutzenbewertung nach §35a SGB V als sachgerecht und angezeigt erachten, reicht Novartis vorsorglich das vorliegende Dossier ein.

Midostaurin ist aufgrund der nachgewiesenen klinischen Wirksamkeit seit bereits über fünf Jahren der Therapiestandard in einer seltenen Erkrankung mit aggressivem, quasi-deterministischem Krankheitsverlauf. Durch die Einführung von Midostaurin hat sich die Therapiesituation von Patienten mit advSM dramatisch verbessert. Aufgrund der therapeutischen Solistenstellung kann aus Sicht von Novartis der Zusatznutzen anhand der beiden einarmigen Studien **D2201** und **A2213** sowie anhand des indirekten Vergleichs von Midostaurin und Cladribin in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**, der bestverfügbaren Evidenz, abgeleitet werden.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 21. Dezember 2022 unter der Vorgangsnummer 2022-B-268 statt [6]. Bei dem Termin legte der G-BA die in Abschnitt 3.1.1 genannte zVT fest. Midostaurin wird von Fachgesellschaften als die einzige für die Erstlinientherapie im vorliegenden AWG zugelassene Therapieoption empfohlen. Der G-BA legt jedoch dar, dass für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff, hier Midostaurin, ausscheidet [6]. Für die Therapie dieser Erkrankung existiert seit 2017 auch zulassungsüberschreitend über Midostaurin hinaus keine andere Therapie mehr, die gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse noch als Therapiestandard angesehen werden kann.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Siehe Abschnitt 3.1.1.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 basieren auf der Niederschrift zur G-BA Beratung, die vom G-BA bereitgestellt wurde, aus der Verfo des G-BA der Ausweisung von Midostaurin als Orphan Drug von der Europäischen Kommission sowie gezielt recherchierten Quellen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln. Stand: Juni 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021748>, aufgerufen am 20.08.2023.
2. European Commission. 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. European Commission. Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Rydapt - Midostaurin", an orphan medicinal product for human use; 2017.
4. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 18.9.2017 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European

- Parliament and of the Council for "Rydapt - Midostaurin", an orphan medicinal product for human use; 2017.
5. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 30.5.2022 on the renewal of the marketing authorisation for the orphan medicinal product for human use "Rydapt - Midostaurin", granted by Decision C(2017)6429(final); 2022.
 6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-267 / 2022-B-268 (21. Dezember 2022); 2023.
 7. Atnahs Pharma. Gebrauchsinformation Leustatin® 10 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.; 2022. Verfügbar unter: <https://www.apothekenumschau.de/medikamente/beipackzettel/leustatin-10-mg10-ml-konzzhersteinf-lsg-18046971.html?file=67a590d8ba16473a98f58167e6f180ad>, aufgerufen am 23.10.2023.
 8. Lipomed. Fachinformation LITAK 2 mg/ml Injektionslösung. Stand: Januar 2018; 2018. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008407>, aufgerufen am 15.08.2023.
 9. TAD Pharma. Fachinformation Imanivec® 400 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2019; 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021496>, aufgerufen am 15.08.2023.
 10. Reiter A, Jawhar M, Balabanov S, Bubnoff N von, Panse J, Sperr WR et al. Onkopedia Leitlinien - Mastozytose, systemische; 2020. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 15.08.2023.
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Midostaurin (aggressive systemische Mastozytose) vom 5. April 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3279/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_ASM_D-319_BAnz.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
 12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die vorläufige Aussetzung von Verfahren der Nutzenbewertung von Arzneimittel nach § 35a Absatz 1 Satz 13 SGB V „Orphan Drugs über 30 Millionen Euro“ vom 2. Februar 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5867/2023-02-02_AM-RL-XII_Aussetzung-Orphan-Drug-Ueberschreitung_BAnz.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition und Klassifikation

Mastzellen (Mastozyten) sind Zellen des Immunsystems. Sie entstehen im Knochenmark und migrieren als unreife Vorläuferzellen in verschiedene Bereiche des Körpers, in denen sie 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 des Verdauungskanal). Bei der Mastozytose handelt es sich um eine seltene, heterogene und insbesondere im Fall der MCL um eine deterministisch verlaufende 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, Darm oder Lymphknoten.

Die Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) unterscheidet zwischen drei Formen der Mastozytose, der kutanen Mastozytose (*Cutaneous mastocytosis*, CM), der systemischen Mastozytose (SM) und dem Mastzell-Sarkom [2]:

- CM
 - Makulopapulöse kutane Mastozytose (*Urticaria pigmentosa*; mono- oder polymorph)
 - Diffuse kutane Mastozytose
 - Kutanes Mastozytom (isoliert oder multipel)
- SM
 - Indolente SM (ISM)
 - Isolierte Knochenmarksmastozytose
 - Schwelende SM (*Smoldering systemic mastocytosis*, SSM)

- SM-AHN
- ASM
- MCL
- Mastzell-Sarkom

Innerhalb der SM können Patienten entweder an einer isolierten Knochenmarksmastozytose, einer ISM oder einer SSM, oder einer advSM leiden. Die advSM zeigt oft einen deterministischen Verlauf. Sie ist Gegenstand dieses Moduls 3B und umfasst die systemischen Subtypen ASM, SM-AHN und MCL [3]. Bei einer ASM sind Organe durch Mastzellen infiltriert, was mit Organschäden assoziiert ist, und zu einer Organdestruktion führen kann [4]. Von einer SM-AHN spricht man, wenn zusätzlich eine hämatologische Neoplasie nachgewiesen werden kann. Die SM-AHN betrifft dabei über 80% der advSM-Patienten [4]. Eine assoziierte hämatologische Neoplasie (AHN) kann prinzipiell mit jeder Form der SM auftreten [5]. Das AHN-Kompartiment umfasst nahezu alle myeloischen und lymphatischen Erkrankungen, wobei die AHN-Erkrankung bei mehr als 95% der Patienten myeloischen Ursprungs ist [4]. Zum Nachweis einer MCL müssen $\geq 20\%$ Mastzellen im Knochenmarkausstrich außerhalb der Bröckel nachgewiesen werden. Eine MCL kann von einer AHN begleitet sein [4], was aber nur selten vorkommt, während eine häufige Konstellation eine ASM-chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) ist [5].

Pathogenese der advSM

Die Proliferation der Mastzellen wird von einem Protein auf der Membranoberfläche gesteuert, einem vom *KIT*-Gen kodierten Tyrosinkinase-Rezeptor, der an der Regulation des Zellwachstums beteiligt ist [6]. Aktivierende Mutationen im *KIT*-Gen führen häufig zur Liganden-unabhängigen konstitutiven Phosphorylierung und damit zur permanenten Aktivierung der Tyrosinkinase KIT (=c-Kit oder CD117). Die 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* nachweisbar [7]. Am häufigsten ist eine Mutation in der Phosphotransferase-Domäne (PTD) des Rezeptors, und hiervon zumeist *KIT D816V*, aber auch mehrere andere *KIT*-Mutationen sind in der SM bekannt. Bei einer AHN ist die Mutation von *KIT D816V* oft auch im AHN-Kompartiment nachweisbar [7].

Diagnose

Hauptkriterium für die Diagnose der SM ist das Vorhandensein kompakter Mastzellinfiltrate aus mindestens 15 aggregierten Mastzellen im Knochenmark oder in anderen extrakutanen Organen [2].

Nebenkriterien sind [2]:

- Atypische spindelförmige Morphologie bei über 25% der Mastzellen
- KIT-Punktmutation, die zur Liganden-unabhängigen Aktivierung führt
- CD2- und/oder CD25-Expression auf Mastzellen
- CD30-Expression auf Mastzellen
- Serum-Tryptase-Spiegel dauerhaft über 20 ng/mL (Kriterium bei AHN nicht anwendbar und anzupassen im Falle einer hereditären α -Tryptasämie)

Sind das Hauptkriterium und eines der Nebenkriterien erfüllt, kann die Diagnose SM gestellt werden. Bei Abwesenheit von Mastzellaggregaten kann die Diagnose gestellt werden, wenn mindestens drei der Nebenkriterien erfüllt sind [8].

Sind zusätzlich die WHO-Kriterien für eine (nicht-mastozytäre) 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 SM. 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 [8].

Klinische Symptomatik und Verlauf

Die SM kann die Lebenserwartung deutlich reduzieren und eine Vielzahl von Symptomen hervorrufen, welche die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können, einschließlich Arbeitsunfähigkeit und extremen Einschränkungen bei der Ernährung. Die klinische Symptomatik und der Verlauf sind dabei sehr unterschiedlich und hängen von Ort und Grad der Infiltration durch Mastzellen, sowie von der Art und Menge der freigesetzten Mediatoren ab (z. B. Histamine, Zytokine und andere pro-inflammatorische Mediatoren). Zwar stehen die durch die Ausschüttung der Mastzell-Mediatoren verursachten klinischen Beschwerden eher bei der ISM im Vordergrund, jedoch ist oft auch bei advSM-Patienten eine prophylaktische oder symptomatische Behandlung etwa mit Histamin-Blockern (HR1/HR2-Blocker) angezeigt. Sowohl bei der ISM als auch bei der advSM sollte das Ansprechen auf eine Antimediatortherapie überwacht werden [9]. In diesem Zusammenhang muss betont werden, dass Midostaurin die Mastzellaktivierung bzw. die Histamin-Freisetzung dosisabhängig hemmen kann [10] und damit direkt einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat.

Eine SM kann mit oder ohne Hautsymptome(n) einhergehen. Hautsymptome, die durch Mastzellmediatorfreisetzung bedingt sind, umfassen typischerweise Juckreiz, Rötungen sowie seltener Nesselsucht und Angioödeme. Zu den weiteren Mediator-bedingten Beschwerden zählen gastrointestinale Symptome, Herz-Kreislaufbeschwerden (Synkope, Schwindel, Palpitationen, Tachykardien), Anaphylaxie und Osteopenie bzw. Osteoporose/Osteosklerose. Zusätzlich zu den körperlichen Einschränkungen bei Mastozytose können Depressionen, Gedächtnisschwund, Asthenie und weitere psychische und neurologische Symptome hinzukommen [11]. Besonders gastrointestinale Symptome sind häufig und treten bei Mastozytose-Patienten signifikant häufiger als bei gesunden Personen auf (Blähungen: 33% vs. 7,2%, $p < 0,0001$; Abdominalschmerzen: 27,3% vs. 4,8%, $p < 0,0001$; Übelkeit: 23% vs. 8,4%, $p = 0,02$; Diarrhoe: 33,85% vs. 1,2%, $p < 0,0001$) [12]. Die kumulative Inzidenz der Anaphylaxie bei erwachsenen Mastozytose-Patienten kann bis zu 49% und im Fall der SM auch 56% betragen [13]. Auch die Osteoporose zählt zu den eher häufigen SM-Manifestationen (31% von 75 SM-Patienten [14]; 20% von 79 ISM-Patienten [15]).

Der Verlauf der advSM ist geprägt durch Funktionsstörungen der Organe, die von der Infiltration durch Mastzellen herrühren. Diese Infiltration der Mastzellen in die Organe kann zu deren Schädigung oder Versagen führen. Die typischen C-Findings betreffen das Knochenmark (Zytopenie), die Leber (Hepatomegalie, Aszites, erhöhte Leberwerte), die Knochen (Osteolyse, pathologische Frakturen), die Milz (Splénomegalie, Hypersplenismus) und den Gastrointestinaltrakt (Malabsorption, Hypoalbuminämie, Gewichtsverlust) [1].

Die advSM zeigt häufig einen progredienten, aggressiven und deterministischen Verlauf. Innerhalb der advSM ist vor allem die ASM durch die oben genannten C-Findings geprägt, und Hepatosplenomegalien, Lymphadenopathien, schwere Anämien und/oder Thrombozytopenien sowie Leukozytosen werden häufig beobachtet. Die Mediatorenfreisetzung kann massiv auftreten und zu verschiedenen klinischen Manifestationen im Gastrointestinaltrakt führen (Abdominalschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Magengeschwüre und Blutungen) [12]. Die

Mediatorenfreisetzung kann auch mit muskuloskelettalen Schmerzen, Osteopenie und Osteoporose einhergehen [14]. In einer Studie an 342 SM-Patienten wurde für den ASM-Subtyp eine mediane Überlebenszeit von 41 Monaten berichtet [16].

Einen häufig noch aggressiveren Phänotyp zeigt die SM-AHN, die öfter bei älteren Patienten beobachtet wird. Zu den häufig assoziierten hämatologischen Neoplasien zählen CMML, AML, myelodysplastische Syndrome, myeloproliferative Neoplasien, B-Zell-Lymphome und Plasmazellneoplasien [17]. In der oben genannten Studie betrug die mediane Überlebenszeit für diesen SM-Subtyp 24 Monate. Die mediane Überlebenszeit bei assoziierter myeloproliferativer Neoplasie war mit 31 Monaten signifikant höher als bei einer assoziierten chronischen myelomonozytären Leukämie (15 Monate), einem assoziierten myelodysplastischen Syndrom (13 Monate) oder einer assoziierten akuten Leukämie (11 Monate) [18].

Die MCL ist eine extrem aggressive, deterministische Verlaufsform, welche die höchste Mortalität innerhalb der advSM aufweist. Die Mastzell-Infiltration verschiedener Organe resultiert in konstitutionellen Symptomen, Leberfunktionsstörung, Zytopenie, Hypersplenismus und Malabsorption. Sie kann *de novo* oder aber auch sekundär aus einer SM-AHN oder seltener aus einer ASM entstehen [19]. Das mediane Überleben liegt zwischen 2 und 31 Monaten [16, 19].

Charakterisierung der Zielpopulation

Midostaurin wird laut Zulassung als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL eingesetzt. Die Zielpopulation entspricht somit Patienten mit advSM unabhängig von der Therapielinie. Der Verlauf der advSM ist geprägt durch Funktionsstörungen der Organe, die von der Infiltration durch Mastzellen herrühren. Diese Infiltration der Mastzellen in die Organe kann zu deren Schädigung oder Versagen führen. Die typischen C-Findings betreffen das Knochenmark (Zytopenie), die Leber (Hepatomegalie, Aszites, erhöhte Leberwerte), die Knochen (Osteolyse, pathologische Frakturen), die Milz (Splénomegalie, Hypersplenismus) und den Gastrointestinaltrakt (Malabsorption, Hypoalbuminämie, Gewichtsverlust) [1]. Je nach Subtyp und Risikoprofil verläuft die Erkrankung der advSM innerhalb weniger Monate oder Jahre tödlich [6]. Die mediane Lebenserwartung von Patienten mit advSM lag ohne Midostaurin bei 19,5 Monaten [20]. Die progressiven Verlaufsformen der SM, speziell die ASM und MCL, führen ohne entsprechende Behandlung innerhalb weniger Monate zum Tod [6]. Ebenso ist die Lebenserwartung von Patienten mit SM-AHN kurz und liegt im Median bei zwei bis drei Jahren [4]. Die advSM zeigt häufig einen progredienten, aggressiven und deterministischen Verlauf.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapieoptionen

Zur Behandlung der advSM existiert eine Leitlinie vom März 2020 [4]. Die Fertigstellung einer aktuellen S1-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft e.V. (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V. (DGAKI) wird für Ende Dezember 2023 erwartet [21]. Daneben existieren Empfehlungen des Europäischen Mastozytose-Kompetenznetzwerks (*European Competence Network on Mastocytosis*, ECNM) zur Bestimmung von KIT-Mutationen [7], internationale Praxis-Leitlinien [22] sowie verschiedene Veröffentlichungen von Konsensus- bzw. Arbeitsgruppen [23, 24].

Für eine spezifische Erstlinienbehandlung der advSM ist Midostaurin in Deutschland derzeit das einzige zugelassene Arzneimittel. Daneben wird die Monotherapie mit Midostaurin auch als Salvage-Therapie nach Interferon (IFN)- α -, Cladribin- oder zytoreduktiver Behandlung (alle off-label) und zur Erhaltungstherapie nach einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) vereinzelt eingesetzt. Der Wirkstoff Avapritinib wurde im März 2022 zur advSM-Therapie nach mindestens einer systemischen Vorbehandlung zugelassen [11], ist jedoch in der aktuellen Leitlinie nicht berücksichtigt [4].

Avapritinib und Midostaurin sind gegen mutiertes *KIT* (*D816V*) gerichtete Kinase-Inhibitoren. Patienten mit advSM, die mit Avapritinib [16] und Midostaurin [17, 18] behandelt werden, zeigen hohe Ansprechraten. Avapritinib ist bei ASM, SM-AHN und MCL indiziert, jedoch erst ab der zweiten Therapielinie [11]. Midostaurin ist dagegen ohne Einschränkung auf eine Linie, also auch als Erstlinientherapie zur Behandlung der ASM, SM-AHN und MCL zugelassen [20].

Eine kurative Therapie ist bislang nur mittels allogener SZT möglich. Wirkstoffe, die seit der Zulassung von Midostaurin außerhalb ihrer Zulassung und nur noch vereinzelt zur advSM-Therapie eingesetzt werden, sind Imatinib, IFN- α (mit oder ohne gleichzeitige Gabe von Prednisolon/Prednison), Cladribin und Hydroxyurea zur palliativen Behandlung einer refraktären, nicht transplantablen advSM. Keines dieser Medikamente ist jedoch in der Liste „Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen AWG (sog. Off-Label-Use)“ enthalten [25]. Imatinib ist nur in wenigen Ländern wie den USA zur Behandlung von advSM-Patienten zugelassen, und da auch nur für Patienten, die keine *KIT D816V*-Mutation aufweisen oder bei denen der *KIT*-Mutationsstatus unbekannt ist [19]. Dies betrifft allerdings lediglich etwa 10% der advSM-Patienten [26]. Eine langfristige Anwendung von Cladribin oder IFN- α ist wegen der Toxizität der Wirkstoffe und der begrenzten Wirksamkeit häufig nicht sinnvoll [3]. Eine

intensive Polychemotherapie kommt vor allem bei Patienten mit rasch fortschreitender Erkrankung (ASM, manche SM-AHN und MCL) in Frage, sowie bei Patienten mit SM-AHN, deren AHN einer intensiven Polychemotherapie bedarf (z. B. AML). Midostaurin ist ein Multikinase-Inhibitor, der sich gegen WT- und *D816V*-mutiertes KIT sowie andere Kinasen wie FMS-artige Tyrosin-Kinase 3 (*FMS-like tyrosine kinase 3*, FLT3), PDGFR- α/β und vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor 2 (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*, VEGFR2) richtet. In Studien an advSM-Patienten mit mehr als einem *C-Finding* (Organschädigung) erzielte Midostaurin Gesamtansprechraten von 69% [27] und 60% [28], wurde generell gut vertragen und verbesserte Lebensqualität und Symptomatik bedeutsam. Zusätzlich zur antineoplastischen Wirksamkeit hemmt Midostaurin auch die Freisetzung von Histamin [29]. In klinischen Studien zur Wirksamkeit bei advSM zeigt sich neben hohen Ansprechraten auch die langanhaltende Wirkung von Midostaurin [30].

Die Behandlung der, durch die Mediatorausschüttung der Mastzellen hervorgerufenen, Symptome erfolgt vor allem mit Antihistaminika, aber auch Leukotrien-Antagonisten, Steroiden und Cromoglycinsäure. Die Leitlinien nennen einige Arzneimittel, die außerhalb ihrer Zulassung zur Symptomlinderung verwendet werden können [4].

In manchen advSM-Fällen kann auch eine SZT erwogen werden, wobei die Patienten vor der SZT in Remission und in gutem Allgemeinzustand sein müssen, was ein Ansprechen auf die Behandlung mit den o. g. Medikamenten voraussetzt [31]. Die Bedeutung einer allogenen SZT als potentiell kurative Behandlung kann zwar noch nicht abschließend beurteilt werden, jedoch gilt die allogene SZT als sinnvolle Option bei rasch progredienter advSM. Leider treten ausbleibende Komplettremissionen oder Frührezidive häufig auf, weshalb eine Erhaltungstherapie mit Midostaurin meist als sinnvoll erachtet wird [31, 32].

Ungedeckter Bedarf

Midostaurin ist in Deutschland das einzige zur Erstlinienbehandlung der advSM zugelassene Arzneimittel. Midostaurin wird insbesondere als Erstlinien-Monotherapie, aber auch als Salvage-Therapie nach IFN- α , Cladribin- oder zytoreduktiver Behandlung, sowie als Erhaltungstherapie nach allogener SZT empfohlen.

Systemische Wirkstoffe, insbesondere IFN- α und Cladribin (beide außerhalb der jeweiligen Zulassung), zeigten zwar bei kleinen Kohorten von advSM-Patienten initial gute Ansprechraten, die langfristige Anwendung ist jedoch wegen der Toxizität der Wirkstoffe häufig nicht möglich [8, 33]. Eine Auswertung des deutschlandweiten Registers für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen zeigte einen Überlebensvorteil zugunsten von Midostaurin gegenüber Cladribin, und zwar unabhängig davon, ob Midostaurin vor oder nach Cladribin eingesetzt wird. Midostaurin gleicht somit die unterlegene Wirksamkeit von Cladribin aus, wenn die Patienten zunächst mit Cladribin behandelt worden waren [34].

Die KIT *D816V* Mutation vermittelt eine Resistenz gegen die meisten Tyrosinkinase-Inhibitoren und tritt bei über 90% der SM-Patienten auf. Imatinib ist nur bei Patienten ohne KIT *D816V* Mutation wirksam und ist ebenfalls nicht für die Behandlung im AWG zugelassen. Zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit advSM mit KIT *D816V*-Mutation steht somit nur Midostaurin zur Verfügung, wobei die Wirksamkeit von Midostaurin unabhängig vom KIT-Mutationsstatus ist [4].

Midostaurin ist seit September 2017 das einzige für die Erstlinientherapie zugelassene Medikament im AWG der advSM. Die ansonsten zur Behandlung der advSM bestehenden Therapieoptionen sind weiterhin limitiert. Midostaurin deckt den hohen medizinischen Bedarf nach wirksamen und gut verträglichen Therapien in der vorliegend betrachteten Indikation und hat sich als Goldstandard etabliert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz wird Midostaurin auch vom G-BA als relevante Behandlungsoption eingeschätzt [35].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbilds sind zur Epidemiologie nur wenig belastbare Daten bekannt.

Die Prävalenz der SM wird laut Orphanet mit 1 bis 5 je 10.000 Einwohner angegeben (10-50 pro 100.000) [36]. Mehrere europäische Mastozytose-Fachgesellschaften und Netzwerke aus Frankreich, Spanien, Italien und Deutschland gehen von einer SM-Prävalenz von mindestens einer Person pro 364.000 Einwohnern (entsprechend 0,28 pro 100.000) in Europa aus [37]. Eine Kohortenstudie ermittelte aus Daten dänischer Gesundheitsregister für Dänemark 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 [38].

Schwaab et al. 2020 berichten eine deutschlandweite Prävalenz und Inzidenz der advSM von 5,2-7 bzw. 0,8-0,9 je Million Einwohner (0,52-0,7 bzw. 0,08-0,09 pro 100.000). Nach Angaben der deutschen Onkopedia-Leitlinie liegt die Inzidenz der fortgeschrittenen SM bei etwa 1-2 pro 1.000.000 Einwohner (0,1-0,2 pro 100.000) [4]. Dänische Registerdaten zeigen eine Prävalenz der ASM von 0,09 je 100.000 Personen (15 Jahre und älter), der SM-AHN von 0,31 je 100.000 Personen (15 Jahre und älter) und der MCL von 0,01 pro 100.000 Personen (siehe Tabelle 3-1) [38]. Die MCL ist extrem selten, die Häufigkeit wird laut Orphanet mit weniger als 1% der SM-Fälle angegeben [39].

Tabelle 3-1: Prävalenz der advSM

Prävalenz der advSM und der Subtypen	advSM	ASM	SM-AHN	MCL
Prävalenz (je 100.000)				
Schwaab et al. [40]	0,55 ^a			
Großraum Rhein-Neckar ^b	0,52	n. b.	n. b.	n. b.
Großraum Aachen ^c	0,70	n. b.	n. b.	n. b.
Cohen et al. [38]	0,41 ^d	0,09	0,31	0,01
a: Gewichteter Mittelwert der berichteten Prävalenzen				
b: Bezugsgröße Großraum Rhein-Neckar: 2.400.000 Einwohner				

Prävalenz der advSM und der Subtypen	advSM	ASM	SM-AHN	MCL
c: Bezugsgröße Großraum Aachen: 555.000 Einwohner d: Errechnet sich aus den bekannten Anteilen zur ASM, SM-AHN und zur MCL Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Zur Prävalenz und Inzidenz der advSM liegen Daten aus Deutschland für den Zeitraum von 2003-2018 vor. Bei den Daten handelt sich jedoch um lokale Datenerhebungen aus spezialisierten Zentren, die dementsprechend und auch aus Sicht der Autoren mit gewissen Unsicherheiten behaftet sind [40]. Der Studie aus Dänemark von Cohen et al. liegt eine landesweite Datenerhebung zugrunde, der Datensatz bezieht sich allerdings auf den Zeitraum zwischen 1997 bis 2010 [38]. Seitdem sind Fortschritte im Bereich der Diagnostik, der Versorgung in spezialisierten Zentren und Therapie der SM erreicht worden, die Einfluss auf die Zahl der diagnostizierten Fälle haben können [40, 41]. Die Angaben sind dementsprechend ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtsicht ergibt sich daher für die Prävalenz eine Spanne von 0,41-0,55 pro 100.000 Einwohner. Diese Spanne wird für die Berechnung der Zielpopulation zugrunde gelegt. Bei Annahme einer Spanne der Prävalenz von 0,41-0,55 pro 100.000 ergibt sich eine gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Zielpopulation von 298 bis 400 Patienten (zur Berechnung siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Anzahl Patienten mit advSM

	Untergrenze	Obergrenze
Anzahl Patienten mit advSM^a	341	458
Anzahl Patienten mit advSM in der GKV^b	298	400
	Mittelwert	
Anzahl Patienten mit advSM in der GKV^c	349	
a: Multiplikation des aktuellen Bevölkerungsstands in Deutschland (N=84.358.845 Stand: 21. März 2023 [42]) mit der Spanne von 0,41-0,55 pro 100.000 b: Multiplikation der aktuellen Anzahl an Mitgliedern in der GKV (N=73.629.888 Stand: 20. Juni 2023 [43]) mit der Spanne von 0,41-0,55 pro 100.000 c: Multiplikation der aktuellen Anzahl an Mitgliedern in der GKV (N=73.629.888 Stand: 20. Juni 2023 [43]) mit der mittleren Prävalenz von 0,48 pro 100.000 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Angaben zur Prävalenz bleiben wie oben beschrieben mit Unsicherheiten behaftet. Daher wurde in einem weiteren Schritt der Mittelwert der in Tabelle 3-1 angegebenen Werte ermittelt.

Unter Berücksichtigung der mittleren Prävalenz von 0,48 pro 100.000 ergibt sich eine Zielpopulation von 349 Patienten.

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

Es liegen derzeit keine Daten vor, die eine ausreichend valide Abschätzung der erwarteten Änderungen hinsichtlich der Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre ermöglichen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-3: 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	400 [341; 458] ^a	349 [298; 400] ^a
a: Bei den Angaben zu Unsicherheit handelt es sich um die Minimal- bzw. Maximalwerte (siehe Tabelle 3-2) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der GKV-Patienten basiert auf gezielt recherchierter Literatur (siehe Abschnitt 3.2.3).

Eine Excel-Datei mit der Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV ist hinterlegt [44].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit advSM	nicht quantifizierbar	349
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die

über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Informationen, die für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 herangezogen wurden, stammen aus Originalpublikationen, Übersichtsarbeiten, Fachbüchern und Fachinformationen zu Arzneimitteln. Suche und Auswahl der verwendeten Quellen erfolgten nicht systematisch. Die Recherchen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Erstellung des Moduls als Handsuchen durchgeführt. Die Anzahl der GKV-Patienten basiert auf gezielt recherchierter Literatur (siehe Abschnitt 3.2.3). Daten zu Suchzeitpunkten wurden nicht dokumentiert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2 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. doi: 10.1586/ehm.10.42.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36:1703–19. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
3. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2019; 94(3):363–77. doi: 10.1002/ajh.25371.
4. Reiter A, Jawhar M, Balabanov S, Bubnoff N von, Panse J, Sperr WR et al. Onkopedia Leitlinien - Mastozytose, systemische; 2020. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 15.08.2023.
5. Sperr WR, Valent P. Diagnosis, progression patterns and prognostication in mastocytosis. *Expert review of hematology* 2012; 5(3):261–74. doi: 10.1586/ehm.12.12.
6. Horny HP, Sotlar K, Valent P, Hartmann K. Die Mastozytose: Eine Erkrankung der hämopoetischen Stammzelle. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(40):686–92. doi: 10.3238/arztebl.2008.0686.
7. Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escribano L et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia* 2015; 29(6):1223–32. doi: 10.1038/leu.2015.24.
8. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2016; 91(11):1146–59. doi: 10.1002/ajh.24553.
9. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157(3):215–25. doi: 10.1159/000328760.
10. Peter B, Winter GE, Blatt K, Bennett KL, Stefanzi G, Rix U et al. Target interaction profiling of midostaurin and its metabolites in neoplastic mast cells predicts distinct effects on activation and growth. *Leukemia* 2016; 30(2):464–72. doi: 10.1038/leu.2015.242.

11. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, Catteau A, Soppelsa F, Baude C et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One* 2008; 3(5):e2266. doi: 10.1371/journal.pone.0002266.
12. Sokol H, Georgin-Lavialle S, Canioni D, Barete S, Damaj G, Soucie E et al. Gastrointestinal manifestations in mastocytosis: a study of 83 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(4):866-73.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.026.
13. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008; 63(2):226–32. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01569.x.
14. Barete S, Assous N, Gennes C de, Grandpeix C, Feger F, Palmerini F et al. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(10):1838–41. doi: 10.1136/ard.2009.124511.
15. Rossini M, Zanotti R, Bonadonna P, Artuso A, Caruso B, Schena D et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic mastocytosis. *Bone* 2011; 49(4):880–5. doi: 10.1016/j.bone.2011.07.004.
16. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009; 113(23):5727–36. doi: 10.1182/blood-2009-02-205237.
17. Wang SA, Hutchinson L, Tang G, Chen SS, Miron PM, Huh YO et al. Systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast cell lineage disease: clinical significance and comparison of chromosomal abnormalities in SM and AHNMD components. *Am J Hematol* 2013; 88(3):219–24. doi: 10.1002/ajh.23380.
18. Pardanani A, Lim K-H, Lasho TL, Finke C, McClure RF, Li C-Y et al. Prognostically relevant breakdown of 123 patients with systemic mastocytosis associated with other myeloid malignancies. *Blood* 2009; 114(18):3769–72. doi: 10.1182/blood-2009-05-220145.
19. Leguit R, Hebeda K, Kremer M, van der Walt J, Gianelli U, Tzankov A et al. The Spectrum of Aggressive Mastocytosis: A Workshop Report and Literature Review. *Pathobiology* 2020; 87(1):2–19. doi: 10.1159/000504099.
20. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Final appraisal document. Midostaurin for treating advanced systemic mastocytosis; 2021. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta728/documents/final-appraisal-determination-document>, aufgerufen am 29.09.2023.
21. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V. (DGAKI). Registernummer 013 - 058. S1-Leitlinie Mastozytose; 2023. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/013-058.html>, aufgerufen am 10.10.2023.

22. Gotlib J, Gerds AT, Bose P, Castells MC, Deininger MW, Gojo I et al. Systemic Mastocytosis, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16(12):1500–37. doi: 10.6004/jnccn.2018.0088.
23. Gotlib J, Pardanani A, Akin C, Reiter A, George T, Hermine O et al. 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. doi: 10.1182/blood-2012-09-458521.
24. Valent P, Akin C, Escribano L, Födinger M, Hartmann K, Brockow K et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007; 37(6):435–53. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der ArzneimittelRichtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-805/AM-RL-VI-Off-label-2023-06-24.pdf>, aufgerufen am 15.08.2023.
26. Coltoff A, Mascarenhas J. Relevant updates in systemic mastocytosis. *Leuk Res* 2019; 81:10–8. doi: 10.1016/j.leukres.2019.04.001.
27. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, Langford C, Perkins C, Ma J et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia* 2018; (32):470–8. doi: 10.1038/leu.2017.234.
28. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* 2016; 374(26):2530–41. doi: 10.1056/NEJMoa1513098.
29. Krauth M-T, Mirkina I, Herrmann H, Baumgartner C, Kneidinger M, Valent P. Midostaurin (PKC412) inhibits immunoglobulin E-dependent activation and mediator release in human blood basophils and mast cells. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(11):1711–20. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03353.x.
30. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer Res* 2017; 77(6):1261–70. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2234.
31. Ustun C, Gotlib J, Popat U, Artz A, Litzow M, Reiter A et al. Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2016; 22(8):1348–56. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.04.018.
32. Ustun C, Courville EL. Resolution of osteosclerosis after alloHCT in systemic mastocytosis. *Blood* 2016; 127(14):1836. doi: 10.1182/blood-2016-01-690669.
33. 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. doi: 10.1002/ajh.21561.
34. Lübke J, Schwaab J, Naumann N, Horny H-P, Weiß C, Metzgeroth G et al. Superior Efficacy of Midostaurin Over Cladribine in Advanced Systemic Mastocytosis: A Registry-Based Analysis. *J Clin Oncol* 2022; 40(16):1783–94. doi: 10.1200/JCO.21.01849.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-267 / 2022-B-268 (21. Dezember 2022); 2023.
36. Orphanet. Mastozytose, systemische; 2019. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=2467, aufgerufen am 10.10.2023.
37. Haenisch B, Nöthen MM, Molderings GJ. Systemic mast cell activation disease: the role of molecular genetic alterations in pathogenesis, heritability and diagnostics. *Immunology* 2012; 137(3):197–205. doi: 10.1111/j.1365-2567.2012.03627.x.
38. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Moller M, Bindslev-Jensen C et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol* 2014; 166(4):521–8. doi: 10.1111/bjh.12916.
39. Orphanet. Mast cell leukemia; 2020. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=98851, aufgerufen am 10.10.2023.
40. Schwaab J, Cabral do O Hartmann N, Naumann N, Jawhar M, Weiß C, Metzgeroth G et al. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(9):3121-3127.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.005.
41. Zanotti R, Bonifacio M, Isolan C, Tanasi I, Crosera L, Olivieri F et al. A Multidisciplinary Diagnostic Approach Reveals a Higher Prevalence of Indolent Systemic Mastocytosis: 15-Years' Experience of the GISM Network. *Cancers (Basel)* 2021; 13(24):6380. doi: 10.3390/cancers13246380.
42. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011); 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>, aufgerufen am 29.09.2023.
43. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2022; 2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf, aufgerufen am 29.09.2023.
44. Novartis Pharma GmbH. Excel-Tabelle zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation Mastozytose; 2023.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit advSM	2x tägliche (100 mg) kontinuierliche orale Gabe (Tagesdosis: 200mg)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b				
Avapritinib ^c	siehe oben	1x tägliche kontinuierliche orale Gabe (Tagesdosis: 200mg)	365	1
Cladribin s.c. ^d	siehe oben	s. c. über 5 Tage je Zyklus (Tagesdosis: 0,14 mg/kg KG)	3 bis 6 Zyklen	5 Tage je Zyklus
Cladribin i.v. ^d	siehe oben	i. v. über 5 Tage je Zyklus (Tagesdosis: 0,14 mg/kg KG)	3 bis 6 Zyklen	5 Tage je Zyklus
Imatinib ^e	siehe oben	1x tägliche kontinuierliche orale Gabe (Tagesdosis: 400mg)	365	1
BSC	siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>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.</p> <p>a: Informationen zu einzelnen Patientengruppen und dem Zulassungsstatus können der Leitlinie und den Fachinformationen entnommen werden.</p> <p>b: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie</p> <p>c: Avapritinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit advSM nach zumindest einer systemischen Therapie. Die Behandlung mit Avapritinib wird bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/L$ nicht empfohlen.</p> <p>d: Cladribin ist nicht im AWG zugelassen [1, 2]. Die Anwendung bei advSM erfolgt off-label.</p> <p>e: Imatinib ist nicht im AWG [3]. Die Anwendung bei advSM erfolgt off-label.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-5 für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT basieren auf der Leitlinienempfehlung und den jeweiligen Fachinformationen (siehe unten). Womöglich wird eine Spanne berücksichtigt, die sich aus der niedrigsten und höchsten möglichen Anzahl an Zyklen pro Phase ergibt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Behandlung mit Midostaurin erfolgt 2x täglich oral als kontinuierliche Therapie (Tagesdosis: 200mg) [4]. Somit ergibt sich eine Behandlungsdauer von 365 Tagen über 12 Monate.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Avapritinib

Die Behandlung mit Avapritinib erfolgt 1x täglich oral als kontinuierliche Therapie (Tagesdosis: 200mg) [5]. Somit ergibt sich eine Behandlungsdauer von 365 Tagen über 12 Monate.

Cladribin

Die Behandlung mit Cladribin erfolgt subkutan (s. c.)/ intravenös (i. v.) über 5 Tage des Zyklus (Tagesdosis: 0,14 mg/kg KG) [6]. Somit ergibt sich eine Behandlungsdauer von 5 Tagen je Zyklus.

Imatinib

Die Behandlung mit Imatinib erfolgt 1x täglich oral als kontinuierliche Therapie (Tagesdosis: 400mg) [6, 7]. Somit ergibt sich eine Behandlungsdauer von 365 Tagen über 12 Monate.

Best Supportive Care

Für die zVT „Best Supportive Care“ werden die Kosten der Therapie für die GKV gemäß Spruchpraxis des G-BA [8] nicht näher quantifiziert, da diese patientenindividuell unterschiedlich sind.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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

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

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 3-5). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit advSM	2x tägliche (100 mg) kontinuierliche orale Gabe (Tagesdosis: 200mg)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b			
Avapritinib ^c	siehe oben	1x tägliche kontinuierliche orale Gabe (Tagesdosis: 200mg)	365
Cladribin s.c. ^d	siehe oben	s. c. über 5 Tage je Zyklus (Tagesdosis: 0,14 mg/kg KG)	15 – 30
Cladribin i.v. ^d	siehe oben	i. v. über 5 Tage je Zyklus (Tagesdosis: 0,14 mg/kg KG)	15 – 30
Imatinib ^e	siehe oben	1x tägliche kontinuierliche orale Gabe (Tagesdosis: 400mg)	365
BSC	siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>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.</p> <p>a: Informationen zu einzelnen Patientengruppen und dem Zulassungsstatus können der Leitlinie und den Fachinformationen entnommen werden.</p> <p>b: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie</p> <p>c: Avapritinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit advSM nach zumindest einer systemischen Therapie. Die Behandlung mit Avapritinib wird bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl $<50 \times 10^9/L$ nicht empfohlen.</p> <p>d: Cladribin ist nicht im AWG zugelassen [1, 2]. Die Anwendung bei advSM erfolgt off-label.</p> <p>e: Imatinib ist nicht im AWG zugelassen [3]. Die Anwendung bei advSM erfolgt off-label.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit advSM	365	100mg 2x täglich (für 100mg: 4 Weichkapseln zu 25 mg)	2.920 Weichkapseln zu 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b				
Avapritinib ^c	siehe oben	365	200 mg (1 Filmtablette zu 200 mg)	365 Filmtabletten zu 200 mg
Cladribin s. c. ^d	siehe oben	15 – 30	0,14 mg/kg KG (für 77 kg = 10,78 mg: 2 DFL zu 10 mg)	30 - 60 DFL zu 10 mg
Cladribin i. v. ^d	siehe oben	15 – 30	0,14 mg/kg KG (für 77 kg = 10,78 mg: 2 DFL zu 10 mg)	30 - 60 DFL zu 10 mg
Imatinib ^e	siehe oben	365	400 mg (1 Hartkapsel zu 400 mg)	365 Hartkapseln zu 400 mg
BSC	siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>a: Informationen zu einzelnen Patientengruppen und dem Zulassungsstatus können der Leitlinie und den Fachinformationen entnommen werden.</p> <p>b: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie</p> <p>c: Avapritinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit advSM nach zumindest einer systemischen Therapie. Die Behandlung mit Avapritinib wird bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/L$ nicht empfohlen.</p> <p>d: Cladribin ist nicht im AWG zugelassen [1, 2]. Die Anwendung bei advSM erfolgt off-label.</p> <p>e: Imatinib ist nicht im AWG zugelassen [3]. Die Anwendung bei advSM erfolgt off-label.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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).

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit vom Körpergewicht wurde das durchschnittliche Körpergewicht der Bevölkerung von Deutschland (18 Jahre oder älter) zugrunde gelegt (Körpergewicht 77 kg) [7]. Für die Berechnung der Kosten werden die minimal/maximal möglichen Behandlungstage pro Patient und pro Jahr mit einer Spanne berücksichtigt (siehe Tabelle 3-6).

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

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

Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Midostaurin	15.991,76 € (25 mg Weichkapseln; 4x28 Stück)	14.429,76 € [2,00 € ^a ; 1.560 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Avapritinib	20.466,13 € (200 mg Filmtabletten; 30 Stück)	18.461,45 € [2,00 € ^a ; 2.002,68 € ^b]
Cladribin s.c. ^c	428,54 € (2 mg/ml Injektionslösung; 5 ml)	373,74€ [2,00 € ^a ; 52,80 € ^b]
Cladribin i.v. ^c	507,59 € (10 mg/10 ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg; 1x10 ml)	482,04 € [2,00€ ^a ; 23,55 € ^b]
Imatinib ^{d,e}	538,33 € (400 mg Hartkapseln; 90 Stück)	494,64€ ^c [2,00€ ^a ; 41,69 €]
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
a: Rabatt nach § 130 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V c: Cladribin ist nicht im AWG zugelassen [1, 2]. Die Anwendung bei advSM erfolgt off-label. d: Imatinib ist nicht im AWG [3]. Die Anwendung bei advSM erfolgt off-label. e: Dieser Wirkstoff unterliegt einem Festbetrag nach § 35 SGB V.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Stand Lauer-Taxe: 01.09.2023</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Medikamentöse Therapien

In Tabelle 3-8 sind die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen angegeben und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Mehrfachpackungen, Re- und Parallel-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Es wurden jeweils die aktuellen Apothekenabgabepreise entsprechend der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.09.2023 berücksichtigt [9].

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

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

Die für die jeweiligen Packungen in Tabelle 3-8 angegebenen „Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro“ entsprechen somit immer der Perspektive der GKV.

Kosten für sonstige GKV-Leistungen

Tabelle 3- 9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Midostaurin	-	-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Avapritinib	-	-	-	-	-
Cladribin s. c. ^a	-	-	-	-	-
Cladribin i. v. ^a	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	15 - 30	1.500 €- 3.000 €
Imatinib ^b	-	-	-	-	-
BSC	-	-	-	-	-
a: Cladribin ist nicht im AWG zugelassen [1, 2]. Die Anwendung bei advSM erfolgt off-label. b: Imatinib ist nicht im AWG [3]. Die Anwendung bei advSM erfolgt off-label. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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

In der Kostendarstellung aller Arzneimitteln, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe abgebildet [10].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen

Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit advSM	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Avapritinib	siehe oben	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Cladribin s. c. ^b	siehe oben	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Cladribin i. v. ^b	siehe oben	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Imatinib ^c	siehe oben	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
BSC	siehe oben	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-

a: Informationen zu einzelnen Patientengruppen und dem Zulassungsstatus können der Leitlinie und den Fachinformationen entnommen werden.
b: Cladribin ist nicht im AWG zugelassen [1, 2]. Die Anwendung bei advSM erfolgt off-label.
c: Imatinib ist nicht im AWG [3]. Die Anwendung bei advSM erfolgt off-label.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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.

Gemäß Spruchpraxis des G-BA werden ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, nicht abgebildet [11].

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
-	-

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
-	-	-	-
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Midostaurin	Erwachsene Patienten mit advSM	376.204,46 €	-	-	376.204,46 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b					
Avapritinib ^c	siehe oben	224.614,31 €	-	-	224.614,31 €
Cladribin s. c. ^d	siehe oben	11.212,20 € - 22.424,40 €	-	-	11.212,20 € - 22.424,40 €
Cladribin i. v. ^d	siehe oben	14.461,20 € - 28.922,40 €	-	1.500,00 € - 3.000,00 €	15.961,20 € - 31.922,40 €
Imatinib ^e	siehe oben	2.006,04 €	-	-	2.006,04 €
BSC	siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich			
<p>a: Informationen zu einzelnen Patientengruppen und dem Zulassungsstatus können der Leitlinie und den Fachinformationen entnommen werden.</p> <p>b: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie</p> <p>c: Avapritinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit advSM nach zumindest einer systemischen Therapie. Die Behandlung mit Avapritinib wird bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl < 50 × 10⁹/L nicht empfohlen.</p> <p>d: Cladribin ist nicht im AWG zugelassen [1, 2]. Die Anwendung bei advSM erfolgt off-label.</p> <p>e: Imatinib ist nicht im AWG zugelassen [3]. Die Anwendung bei advSM erfolgt off-label.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für eine spezifische Erstlinienbehandlung der advSM ist Midostaurin in Deutschland derzeit das einzige zugelassene Arzneimittel. Daneben wird die Monotherapie mit Midostaurin auch als Salvage-Therapie nach IFN- α -, Cladribin- oder zytoreduktiver Behandlung und zur Erhaltungstherapie nach einer allogenen SZT empfohlen. Ab der Zweitlinientherapie ist seit März 2022 der Wirkstoff Avapritinib zugelassen [12].

In der Fachinformation von Midostaurin [4] werden Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 (der Fachinformation) genannten sonstigen Bestandteile als Kontraindikation für eine Therapie mit Midostaurin angegeben. Es wird angenommen, dass sich hierdurch kein relevanter Einfluss auf den Versorgungsanteil ergibt.

Informationen zu Therapieabbrüchen ergeben sich aus der Zulassungsstudie von Midostaurin im vorliegend betrachteten AWG. In der Studie **CPKC412D2201** (siehe Modul 4) wurden ca. 22% der Patienten weniger als drei Monate behandelt, ca. 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 Therapie mit Midostaurin im vorliegend betrachteten AWG der advSM erfolgt ambulant.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Alle in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 angegebenen Quellen wurden gezielt recherchiert. Eine systematische Literaturrecherche erfolgte nicht.

Eine Excel-Datei mit der Berechnung der Kosten der Therapie für die GKV ist hinterlegt [13].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lipomed. Fachinformation LITAK 2 mg/ml Injektionslösung. Stand: Januar 2018; 2018. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008407>, aufgerufen am 15.08.2023.
2. Atnahs Pharma. Gebrauchsinformation Leustatin® 10 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.; 2022. Verfügbar unter: <https://www.apothekenumschau.de/medikamente/beipackzettel/leustatin-10-mg10-ml-konzzhersteinf-lsg-18046971.html?file=67a590d8ba16473a98f58167e6f180ad>, aufgerufen am 23.10.2023.
3. TAD Pharma. Fachinformation Imanivec® 400 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2019; 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021496>, aufgerufen am 15.08.2023.
4. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln. Stand: Juni 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021748>, aufgerufen am 20.08.2023.
5. Blueprint Medicines. Fachinformation AYVAKYT® 25 mg/ -50 mg/ -100 mg/ -200 mg/ -300 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023163>, aufgerufen am 15.08.2023.
6. Reiter A, Jawhar M, Balabanov S, Bubnoff N von, Panse J, Sperr WR et al. Onkopedia Leitlinien - Mastozytose, systemische; 2020. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 15.08.2023.
7. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien - Mastozytose, systemische - Therapieprotokolle; 2020. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/mastozytose-systemische-therapieprotokolle/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 23.10.2023.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraaxetan (Prostatakarzinom, in Kombination mit Androgendeprivationstherapie, PSMApositiv, metastasiert, kastrationsresistent, Progredienz nach Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie); 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6071/2023-07-06_AM-RL-XII_%28177Lu%29Lutetiumvipivotidtetraaxetan_D-894.pdf, aufgerufen am 15.08.2023.
9. Lauer-Fischer GmbH. Lauer-Taxe® Online 4.0 (Stand: 01.09.2023); 2023. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, aufgerufen am 05.10.2023.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pertuzumab/Trastuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Chemotherapie); 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9339/2023-03-16_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-872_TrG.pdf, aufgerufen am 15.08.2023.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Midostaurin (aggressive systemische Mastozytose); 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4918/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_ASM_D-319_TrG.pdf, aufgerufen am 15.08.2023.
12. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, Catteau A, Soppelsa F, Baude C et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One* 2008; 3(5):e2266. doi: 10.1371/journal.pone.0002266.
13. Novartis Pharma GmbH. Excel-Tabelle zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV; 2023.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

ASM, SM-AHN und MCL

Die empfohlene Anfangsdosis von Rydapt beträgt 100 mg oral zweimal täglich. Die Behandlung sollte fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen erkennbar ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Dosisanpassungen bei ASM, SM-AHN und MCL

Empfehlungen für Dosisänderungen von Rydapt bei Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL sind in Tabelle 3-14 angegeben.

Tabelle 3-14: Empfehlungen zur Dosisunterbrechung, Reduzierung und Abbruch von Midostaurin bei Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL

Kriterien	Dosierung von Rydapt
Eine ANC $<1,0 \times 10^9/L$, zurückzuführen auf Rydapt, bei Patienten ohne MCL, oder eine ANC niedriger als $0,5 \times 10^9/L$, zurückzuführen auf Rydapt, bei	Behandlung mit Rydapt unterbrechen, bis ANC $\geq 1,0 \times 10^9/L$, dann Behandlung mit Rydapt 50 mg zweimal täglich wieder aufnehmen. Bei guter Verträglichkeit auf 100 mg zweimal täglich erhöhen.

Kriterien	Dosierung von Rydapt
Patienten, die bei Behandlungsbeginn einen Wert für ANC von $0,5 - 1,5 \times 10^9/L$ hatten	Behandlung mit Rydapt abbrechen, wenn die niedrige ANC länger als 21 Tage besteht und ein Verdacht auf einen Zusammenhang mit Rydapt besteht.
Eine Thrombozytenzahl niedriger als $50 \times 10^9/L$, zurückzuführen auf Rydapt, bei Patienten ohne MCL, oder eine Thrombozytenzahl niedriger als $25 \times 10^9/L$, zurückzuführen auf Rydapt, bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn eine Thrombozytenzahl von $25 - 75 \times 10^9/L$ hatten	Behandlung mit Rydapt unterbrechen, bis Thrombozytenzahl höher oder gleich $50 \times 10^9/L$ ist, dann Behandlung mit Rydapt 50 mg zweimal täglich wieder aufnehmen. Bei guter Verträglichkeit auf 100 mg zweimal täglich erhöhen. Behandlung mit Rydapt abbrechen, wenn die niedrige Thrombozytenzahl länger als 21 Tage besteht und ein Verdacht auf einen Zusammenhang mit Rydapt besteht.
Hämoglobin niedriger als 8 g/dL, zurückzuführen auf Rydapt, bei Patienten ohne MCL, oder eine lebensbedrohliche Anämie, zurückzuführen auf Rydapt, bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn einen Hämoglobinwert von 8 – 10 g/dL hatten	Behandlung mit Rydapt unterbrechen, bis Hämoglobin höher oder gleich 8 g/dL ist, dann Behandlung mit Rydapt 50 mg zweimal täglich wieder aufnehmen. Bei guter Verträglichkeit auf 100 mg zweimal täglich erhöhen. Behandlung mit Rydapt abbrechen, wenn niedriges Hämoglobin länger als 21 Tage besteht und ein Verdacht auf einen Zusammenhang mit Rydapt besteht.
Grad 3/4-Übelkeit und/oder Erbrechen trotz optimaler antiemetischer Therapie	Behandlung mit Rydapt 3 Tage (6 Dosen) unterbrechen, dann Behandlung mit Rydapt 50 mg zweimal täglich wieder aufnehmen. Bei guter Verträglichkeit schrittweise auf 100 mg zweimal täglich erhöhen.
Andere nicht-hämatologische Toxizitäten Grad 3/4	Behandlung mit Rydapt unterbrechen, bis sich das Ereignis auf Grad ≤ 2 verbessert hat, dann Behandlung mit Rydapt 50 mg zweimal täglich wieder aufnehmen. Bei guter Verträglichkeit auf 100 mg zweimal täglich erhöhen. Behandlung mit Rydapt abbrechen, wenn sich die Toxizität nicht innerhalb von 21 Tagen auf Grad ≤ 2 verbessert oder wenn eine schwere Toxizität bei einer reduzierten Dosis von Rydapt erneut auftritt.
CTCAE-Schweregrad: Grad 1 = leichte Symptome; Grad 2 = mäßige Symptome; Grad 3 = schwere Symptome; Grad 4 = lebensbedrohliche Symptome. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

[...]

Versäumte Dosis

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Akute Promyelozytenleukämie

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Rydapt ist zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Gleichzeitige Einnahme von potenten Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Induktoren, z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Carbamazepin, Enzalutamid, Phenytoin (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neutropenie und Infektionen

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

Kardiale Dysfunktion

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

Eine erhöhte Häufigkeit von QTc-Verlängerung wurde bei mit Midostaurin behandelten Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), wogegen eine mechanistische Erklärung für diese Beobachtung nicht gefunden werden konnte. Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit dem

Risiko für eine QTc-Verlängerung (z. B. aufgrund von Begleitmedikationen und/oder Elektrolytstörungen). Messungen der QT-Intervalle mittels Elektrokardiogramm (EKG) sollten erwogen werden, wenn Rydapt zusammen mit Arzneimitteln eingenommen wird, die das QT-Intervall verlängern können.

Lungentoxizität

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

Embryofetale Toxizität und Stillzeit

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Schwere Nierenfunktionsstörung

Vorsicht ist angebracht, wenn eine Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder mit Nierenerkrankung im Endstadium mit Midostaurin erwogen wird. Diese Patienten sollten aufmerksam in Hinblick auf Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten, wenn gleichzeitig mit Midostaurin Arzneimittel verschrieben werden, die starke Inhibitoren von CYP3A4 sind, wie, aber nicht beschränkt auf, Arzneimittel gegen

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

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Rydapt

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

Starke CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Rydapt mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Enzalutamid, Phenytoin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Starke CYP3A4-Induktoren verringern die Exposition von Midostaurin und seinen aktiven Metaboliten (CGP52421 und CGP62221). In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg täglich) im Steady State nach einer einzigen 50-mg-Dosis Midostaurin zu einer Verringerung der C_{max} von Midostaurin um durchschnittlich 73% und der AUC_{inf} um durchschnittlich 96%. CGP62221 zeigte ein ähnliches Verhaltensmuster. Die mittlere AUC_{last} von CGP52421 verringerte sich um 60%.

Starke CYP3A4-Inhibitoren

Starke CYP3A4-Inhibitoren können die Blutkonzentration von Midostaurin erhöhen. In einer Studie mit 36 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung des starken

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

Einfluss von Rydapt auf andere Arzneimittel

Substrate von CYP-Enzymen

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

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

Substrate von Transportern

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

Hormonelle Verhütungsmittel

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

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

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

Es wird empfohlen, Rydapt mit Nahrung einzunehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Midostaurin oder seine aktiven Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Verfügbare Daten aus Tierstudien zeigten, dass Midostaurin und seine aktiven

Metaboliten in die Milch von laktierenden Ratten übergehen. Es darf während der Dauer der Behandlung mit Rydapt und noch mindestens vier Monate lang nach dem Behandlungsende nicht gestillt werden.

Fertilität

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

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

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

[...]

4.9 Überdosierung

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

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

[...]

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Maßnahmen zur Risikominimierung sind dem RMP in der Version 8.1 vom 22. März 2023 entnommen (Seiten 51) und in Tabelle 3-15 dargestellt [3].

Tabelle 3-15: Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Keine weiteren Anforderungen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

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

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-16 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	-	-	-

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Juni 2023 [1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-16, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-16 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

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