

IQWiG-Berichte – Nr. 580

**Midostaurin
(neu diagnostizierte akute
myeloische Leukämie,
fortgeschrittene systemische
Mastozytose) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G17-12
Version: 1.0
Stand: 09.01.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Midostaurin (neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie, fortgeschrittene systemische Mastozytose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.10.2017

Interne Auftragsnummer:

G17-12

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Judith Gibbert
- Astrid Seidl
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Midostaurin, Leukämie – Myeloische – Akute, Mastozytose – Systemische, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Midostaurin, Leukemia – Myeloid – Acute, Mastocytosis – Systemic, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis | v |
| Abkürzungsverzeichnis | vi |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs | 2 |
| 2 Nutzenbewertung | 3 |
| 3 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A | 4 |
| 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2) | 4 |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 4 |
| 3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 4 |
| 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3) | 8 |
| 3.2.1 Behandlungsdauer | 8 |
| 3.2.2 Verbrauch | 9 |
| 3.2.3 Kosten..... | 9 |
| 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 9 |
| 3.2.5 Jahrestherapiekosten..... | 9 |
| 3.2.6 Versorgungsanteile | 10 |
| 3.3 Konsequenzen für die Bewertung | 10 |
| 4 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B | 11 |
| 4.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3B, Abschnitt 3.2) | 11 |
| 4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 11 |
| 4.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 11 |
| 4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3B, Abschnitt 3.3) | 14 |
| 4.2.1 Behandlungsdauer | 14 |
| 4.2.2 Verbrauch | 14 |
| 4.2.3 Kosten..... | 14 |
| 4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 14 |
| 4.2.5 Jahrestherapiekosten..... | 15 |
| 4.2.6 Versorgungsanteile | 15 |

| | | |
|-----|---|----|
| 4.3 | Konsequenzen für die Bewertung..... | 15 |
| 5 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 16 |
| 5.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 16 |
| 5.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 16 |
| 5.3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... | 17 |
| 5.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 18 |
| 5.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 19 |
| 6 | Literatur | 20 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B) | 17 |
| Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient (Anwendungsgebiete A und B)..... | 18 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 5-HT3-RA | 5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptorantagonist |
| advSM | Advanced systemic Mastocytosis (fortgeschrittene systemische Mastozytose) |
| AML | akute myeloische Leukämie |
| ASM | aggressive systemischer Mastozytose |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| DDG | Deutsche Dermatologische Gesellschaft |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie |
| EBM | einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status |
| ELN | European LeukemiaNet |
| FLT3 | FMS-like Tyrosine Kinase 3 |
| FLT3-ITD | FMS-like Tyrosine Kinase 3 Internal Tandem Duplication |
| FLT3-TKD | FMS-like Tyrosine Kinase 3 Tyrosine Kinase Domain |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| ICD | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ISM | indolente systemische Mastozytose |
| MCL | Mastzelleukämie |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| SEER | Surveillance, Epidemiology, and End Results |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SM-AHN | systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie |
| UP | Urticaria pigmentosa |
| ZfKD | Zentrum für Krebsregisterdaten |

1 Hintergrund

Midostaurin ist ein Medikament zur Behandlung der neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie sowie der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose. Midostaurin ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

¹ Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Im Folgenden werden die Bewertungen für das jeweilige Anwendungsgebiet getrennt dargestellt.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

3 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der akuten myeloischen Leukämie (AML) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Midostaurin angewendet bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML, die eine FLT3-Mutation (FMS-like-Tyrosine-Kinase-3-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 Midostaurin-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten in kompletter Remission [2].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt in 4 Berechnungsschritten die Anzahl der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit AML und einer FLT3-Mutation. Dabei gibt er jeweils die höchste und niedrigste absolute Anzahl im Rahmen einer Spanne sowie einen errechneten Mittelwert an.

1) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AML

Auf Grundlage der Schätzung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut [3] sowie des Kompetenznetzes für Leukämien [4] bildet der pU eine Spanne von 2731 bis 3597 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit AML in Deutschland. Er berechnet zudem eine mittlere Anzahl von 3164 Patientinnen und Patienten mit AML. Der untere Wert der Spanne basiert auf den Daten des ZfKD für die Diagnose AML (ICD-10-Code: C92.0) und umfasst Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen für das Bezugsjahr 2009 [3]. Für den oberen Wert der Spanne bezieht sich der pU auf eine Hochrechnung des Kompetenznetzes für Leukämie. Dieser Hochrechnung liegen Inzidenzraten des Krebsregisters Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) aus den USA der Jahre 1995 bis 1999 sowie Bevölkerungsdaten für Deutschland aus dem Jahr 2000 zugrunde [4]. Die vom pU herangezogene Schätzung des Kompetenznetzes Leukämie bildet dabei die Altersgruppe der über 15-Jährigen ab.

2) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AML und einer FLT3-Mutation

Der pU setzt den Anteil der Erwachsenen mit AML und einer FLT3-Mutation aus 2 Anteilswerten zusammen: aus dem Anteil für interne Tandemduplikationen (FLT3-ITD) sowie aus dem Anteil Punktmutationen im Aktivierungsloop der Tyrosinkinase-Domäne (FLT3-TKD). Für FLT3-ITD zieht der pU 9 Publikationen aus den Jahren 2003 bis 2016 heran [5-13] und weist eine Spanne von 16 % bis 45 % sowie einen gerundeten

Durchschnittswert von 22 % aus. Für FLT3-TKD gibt er eine Spanne von 5 % bis 8 % an und berechnet einen Durchschnittswert von 6 %. Er bezieht sich dabei auf 3 Publikationen aus den Jahren 2005 bis 2014 [5,8,14]. Der pU rechnet für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ausschließlich mit den durchschnittlichen Anteilswerten für eine FLT3-ITD und eine FLT3-TKD und überträgt diese auf die Spanne sowie den Mittelwert aus Berechnungsschritt 1. Anschließend addiert er die absoluten Zahlen für FLT3-ITD und FLT3-TKD.

3) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AML und einer FLT3-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind

Für die Bestimmung der Patientengruppe, die für eine Standard-Induktionstherapie mit hoch dosierten Chemotherapeutika geeignet sind, wählt der pU unterschiedliche methodische Herangehensweisen für 3 Altersgruppen: Patientinnen und Patienten unter 65 Jahre, Patientinnen und Patienten von 65 bis 74 Jahre sowie Patientinnen und Patienten über 74 Jahre. Dabei verweist er auf die Empfehlungen des European LeukemiaNet (ELN) aus dem Jahr 2010 [15,16]. Für die Verteilung der Patientinnen und Patienten mit AML innerhalb der 3 Altersgruppen zieht er die Altersverteilung aus den Daten des ZfKD [3] für das Bezugsjahr 2009 sowie des Kompetenznetzes für Leukämien [4] für das Bezugsjahr 2000 heran und bildet jeweils einen Durchschnittswert: 37 % für unter 65-Jährige, 29 % für Patientinnen und Patienten zwischen 65 und 74 Jahren und 33 % für über 74-Jährige.

Für die Altersgruppe der unter 65-Jährigen geht der pU vereinfachend davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen. Für den Anteil dieser Altersgruppe gibt er daher den ausgewiesenen Durchschnittswert von 37 % der Erwachsenen mit AML unter 65 Jahre an.

Für die Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen legt der pU gemäß den früheren Empfehlungen der ENL aus dem Jahr 2010 [15] fest, dass eine Standard-Induktionstherapie für Patientinnen und Patienten mit einem Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) unter 2 als sinnvolle Option angezeigt ist. Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 gibt der pU eine Spanne von 24 % bis 79 % an. Er führt dazu mehrere, größtenteils retrospektive Datenerhebungen aus den Jahren 2012 bis 2014 auf, die den ECOG-PS für Patientinnen und Patienten über 60 Jahre beziehungsweise über 65 Jahre untersuchen [17-21]. Auf Grundlage dessen berechnet er einen gerundeten Durchschnittswert von 63 % der über 60-Jährigen mit AML und ECOG-PS 0 oder 1, welchen er mit dem Anteil für die Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen von 29 % multipliziert.

Für die Altersgruppe der über 74-Jährigen gibt der pU an, dass neben dem ECOG-PS auch Komorbiditäten für die Entscheidung einer Standard-Induktionstherapie von Bedeutung sind. Laut pU ist die generelle Kategorisierung von Komorbiditäten jedoch nicht möglich. Er legt daher 2 Publikationen zugrunde, die Anteilswerte von 2,2 % [17] und 16,4 % [21] für Patientinnen und Patienten über 74 Jahre mit erhaltener Standard-Induktionstherapie ausweisen und bildet einen durchschnittlichen Anteil von 9,3 %. Der pU gibt an, dass die

Angaben aufgrund der stark voneinander abweichenden Anteilswerte mit Unsicherheit behaftet sind. Für den Anteil der Patientengruppe der über 74-Jährigen, die für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, multipliziert er den durchschnittlichen Anteil von 9,3 % mit dem Anteil für die Altersgruppe der über 74-Jährigen von 33 %.

Insgesamt setzt der pU damit einen Anteil von 58,34 % der Erwachsenen mit AML und einer FLT3-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, an. Dieser geht aus der Summe der Anteile für die Altersgruppe der unter 65-Jährigen (37 %), der 65- bis 74-Jährigen (18,27 %) sowie der über 74-Jährigen (3,07 %) hervor. Die ausgewiesenen Spannen dieses Berechnungsschrittes setzt der pU zur Bestimmung der Zielpopulation nicht an. Er überträgt lediglich die durchschnittlichen Anteilswerte auf die die Spanne sowie die Mittelwerte aus Berechnungsschritt 2. Der pU berechnet so 517 (446 bis 588) erwachsene Patientinnen und Patienten mit AML und einer FLT3-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind.

4) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht von einem Anteil von 86,0 % GKV-Versicherten an der deutschen Wohnbevölkerung aus, wobei er die Angaben zur Zahl der GKV-Mitglieder aus dem Jahr 2015 und die Ergebnisse der Bevölkerungsforschung des Statistischen Bundesamtes auf Grundlage des Zensus 2011 für das Bezugsjahr 2015 zugrunde legt [22,23].

Überträgt man diesen GKV-Versichertenanteil auf die zuvor genannte Spanne sowie den Mittelwert der absoluten Patientenzahlen, ergeben sich für die Anzahl der Erwachsenen mit AML und einer FLT3-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind, laut pU 448 (384 bis 506) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation kritisch zu sehen.

Zu Berechnungsschritten 1) und 3)

Die vom pU angesetzte Datengrundlage des Kompetenznetzes für Leukämien [4] ist für die Ermittlung der Anzahl der Erwachsenen mit AML in Deutschland mit Unsicherheit behaftet. Zum einen sind die Daten veraltet, da sich die zugrunde liegende Inzidenzrate des Krebsregisters SEER auf die Jahre 1995 bis 1999 beziehungsweise die Bevölkerungsdaten auf das Jahr 2000 beziehen. Zum anderen diskutiert der pU die Unsicherheit des US-amerikanischen Datenursprungs hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Darüber hinaus schließt das Kompetenznetz für Leukämien auch Patientinnen und Patienten zwischen 15 und 17 Jahren in die Analyse mit ein. Diese Patientengruppe entspricht nicht der Zulassung gemäß Fachinformation [2].

Die vom pU herangezogene Datenauswertung des ZfKD beinhaltet alle Altersgruppen für die AML in Deutschland [3]. Der pU hat keine Eingrenzung auf Erwachsene vorgenommen, sodass sowohl die absolute Zahl der Erwachsenen mit AML in Deutschland als auch die Anteilswerte zur Bestimmung der Altersgruppen in Berechnungsschritt 3) Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre enthalten. Gemäß den Daten des ZfKD ist jedoch der Anteil der 0- bis 17-Jährigen in Relation zum übrigen Patientenkollektiv der AML sehr gering (< 2 %) [3].

Zu Berechnungsschritt 2)

Der pU rechnet für den Anteil der Patientengruppe mit AML und einer FLT3-Mutation sowie für den Anteil derer, die für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind mit ermittelten Durchschnittswerten. Insbesondere für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit AML und einer FLT3-Mutation liegt diesem Durchschnittswert eine relativ breite Spanne zugrunde. Die ausschließliche Verwendung des Durchschnittswertes ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Zu Berechnungsschritt 3)

Der pU betrachtet 3 Altersgruppen zur Bestimmung des Anteils der Erwachsenen mit AML, die für eine Standardtherapie geeignet sind. Für die Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen setzt der pU ausschließlich einen ECOG-PS 0 oder 1 für die Eignung einer Standard-Induktionstherapie an. Die aktuelle Version der Empfehlungen des ELN [16] verweist unter anderem auf eine Publikation von Klepin aus dem Jahr 2014 [24]. Demnach sollten als Entscheidungsgrundlage vielmehr ein ECOG-PS 0, 1 oder 2, Komorbiditäten sowie der mentale und physische Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden. Die DGHO empfiehlt grundsätzlich eine Standard-Induktionstherapie für alle Patientinnen und Patienten mit AML, die nicht eines der folgenden Kriterien aufweisen: Alter über 75 Jahre, Komorbiditäten wie diabetisches Spätsyndrom oder Leber- und Nierenerkrankungen, ECOG-PS 3 oder 4, geringe Heilungschancen oder persönliche Faktoren wie eine ungünstige soziale Situation [25]. Die Annahme des pU, dass 21,34 % (18,27 % + 3,07 %) der über 64-Jährigen beziehungsweise insgesamt 58,34 % der Patientinnen und Patienten mit AML aller Altersgruppen für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, ist daher mit Unsicherheit behaftet. Fraglich ist zudem inwiefern die vom pU ausgewiesenen Anteilswerte, die sich auf alle Patientinnen und Patienten mit AML beziehen, auch auf die Patientengruppe mit AML und einer FLT3-Mutation übertragen lassen, da sie sich beispielsweise hinsichtlich der Prognose unterscheiden [25].

Insgesamt liegen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Unter anderem aufgrund der abweichenden Vorgehensweise des pU im Vergleich zu den aktuellen Empfehlungen der ELN und DGHO für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten über 65 bis 74 Jahre, die für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, ist die ausgewiesene Anzahl jedoch mit Unsicherheit behaftet. Zudem führt die Übertragung sowie die Verwendung von Durchschnittswerten, insbesondere für den Anteil der Patientengruppe mit AML und einer FLT3-Mutation, zu Unsicherheit der ausgewiesenen Patientenzahlen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Bezugnahme der Daten des ZfKD [3] und der Schätzung des Kompetenznetzes Leukämie [4] nimmt der pU an, dass die Inzidenz bis zum Jahr 2022 innerhalb der bisher beobachteten Spanne von 2731 bis 3597 liegen wird.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der pU berechnet die Jahrestherapiekosten von Midostaurin separat für die Induktionsphase, die Konsolidierungsphase sowie die Erhaltungsphase im 1. Behandlungsjahr und die Erhaltungsphase im 2. Behandlungsjahr.

Für die Induktions- und Konsolidierungsphase gibt er an, dass Midostaurin (Tag 8 bis 21) zusätzlich zur Standardchemotherapie mit Cytarabin (Tag 1 bis 7) und Daunorubicin (Tag 1 bis 3) eines Zyklus verabreicht wird. Die Kosten für Cytarabin und Daunorubicin gibt der pU nicht an. Er begründet sein Vorgehen damit, dass die Therapie mit Cytarabin gemäß der Fachinformation nur stationär unter Aufsicht von erfahrenen Onkologen durchzuführen ist [26]. Daunorubicin wird laut Fachinformation an denselben Behandlungstagen verabreicht wie Cytarabin [27]. Die Kosten für Midostaurin weist der pU für alle Therapiephasen auf Basis ambulanter Kosten aus. Er geht jedoch davon aus, dass Midostaurin in der Induktions- und Konsolidierungsphase nur im stationären Bereich verabreicht wird. Aus der Fachinformation zu Midostaurin geht eine Therapie im stationären Bereich nicht explizit hervor [2].

3.2.1 Behandlungsdauer

Für die Induktions- und Konsolidierungsphase liegen in der Fachinformation zu Midostaurin keine Angaben zur Anzahl der Zyklen vor [2]. Der pU bezieht sich daher auf das Therapieschema der Zulassungsstudie RATIFY [28]. Für die Induktionsphase setzt er 1 bis 2 Zyklen mit jeweils 14 Behandlungstagen an, für die Konsolidierungsphase 1 bis 4 Zyklen mit ebenfalls jeweils 14 Behandlungstagen.

Für die Erhaltungsphase entsprechen die Angaben des pU der Fachinformation [2]. Demnach wird Midostaurin Patientinnen und Patienten mit kompletter Remission in bis zu 12 Zyklen an jeweils 28 Behandlungstagen verabreicht. Nach Angaben des pU resultieren daraus in Abhängigkeit der Behandlungsdauer von Induktions- und Konsolidierungsphase 1 bis 10 Zyklen für die Erhaltungsphase im 1. Behandlungsjahr und 0 bis 6 Zyklen für die Erhaltungsphase im 2. Behandlungsjahr.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Midostaurin entsprechen der Fachinformation [2]. Die Dosierung von Midostaurin beträgt in allen Therapiephasen 50 mg oral 2-mal täglich.

3.2.3 Kosten

Midostaurin ist mit Stand vom 15.10.2017 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Midostaurin in Höhe von 20 339,48 € pro Packung geben korrekt diesen Stand wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Gemäß Fachinformation sollten prophylaktische Antiemetika in Übereinstimmung mit der nationalen medizinischen Praxis und nach Verträglichkeit für die Patientin beziehungsweise den Patienten verabreicht werden [2]. Der pU weist für alle Therapiephasen die Kosten einer prophylaktischen Medikation mit Ondansetron oder Metoclopramid Retardkapseln im Rahmen einer Spanne aus. Seinen Berechnungen legt er die entsprechenden Fachinformationen [29,30] zugrunde sowie die Annahme einer gleichen Anzahl an Behandlungstagen wie Midostaurin.

Der pU weist darauf hin, dass nach den Angaben der Fachinformation [2] auch eine regelmäßige Bestimmung der Leukozytenzahl sowie die Überwachung auf Anzeichen von Infektionen und pulmonalen Symptomen anfallen. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt er diese durch die Abrechnung von Laborkontrollen begründeten Kosten jedoch nicht. Er begründet sein Vorgehen damit, dass diese Maßnahmen laut pU über die Standardversorgung beziehungsweise Routinekontrolle der Patientinnen und Patienten mit AML abgedeckt werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU weist die Jahrestherapiekosten separat für die einzelnen Therapiezyklen auf Basis ambulanter Kosten aus. Diese beinhalten die Arzneimittelkosten für Midostaurin sowie die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Der pU ermittelt für

- die Induktionsphase (1 bis 2 Zyklen mit jeweils 14 Behandlungstagen)
Jahrestherapiekosten in Höhe von 10 174,78 € bis 20 598,48 €
- die Konsolidierungsphase (1 bis 4 Zyklen mit jeweils 14 Behandlungstagen)
Jahrestherapiekosten in Höhe von 10 174,78 € bis 41 197,53 €
- die Erhaltungsphase im 1. Behandlungsjahr (1 bis 10 Zyklen mit jeweils 28 Behandlungstagen) Jahrestherapiekosten in Höhe von 20 349,56 € bis 205 987,65 € und für die Erhaltungsphase im 2. Behandlungsjahr (0 bis 6 Zyklen mit jeweils 28 Behandlungstagen) Jahrestherapiekosten in Höhe von 0 € bis 123 592,59 € Insgesamt darf die maximale Anzahl von 12 Zyklen für die Erhaltungsphase dabei gemäß Fachinformation nicht überschritten werden [2].

Die Arzneimittelkosten sind für die einzelnen Therapiephasen plausibel. Da die Fachinformation keine Angaben zur Anzahl der Behandlungstage für die Induktions- und Konsolidierungsphase enthält [2], zieht der pU für seine Berechnung das Therapieschema der Zulassungsstudie RATIFY heran [31]. Für die Induktionsphase gibt der pU in der Tabelle zu den Jahrestherapiekosten eine Untergrenze von 30 524,35 € an. Dieser Wert wird als Rechenfehler angesehen, stattdessen wird als Untergrenze die Summe aus den vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Höhe von 10 174,78 € angesetzt.

In der Induktions- und Konsolidierungsphase soll Midostaurin (Tag 8 bis 21) gemäß Fachinformation in Kombination mit Cytarabin (Tag 1 bis 7) und Daunorubicin (Tag 1 bis 3) verabreicht werden [2]. Da die Fachinformation von Cytarabin eine ausschließlich stationäre Behandlung empfiehlt [26], fallen für Cytarabin und Daunorubicin zusätzliche Kosten im stationären Bereich an.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen in einer plausiblen Größenordnung.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass etwa 75 % der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation eine Therapie mit Midostaurin beginnen. Des Weiteren nimmt er an, dass etwa 30 % dieser Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie erhalten und verweist dabei auf die Ergebnisse der Zulassungsstudie RATIFY [28].

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt liegen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Unter anderem aufgrund der abweichenden Vorgehensweise des pU im Vergleich zu den aktuellen Empfehlungen der ELN und DGHO für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten über 65 bis 74 Jahre, die für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, ist die ausgewiesene Anzahl jedoch mit Unsicherheit behaftet. Die Jahrestherapiekosten gibt der pU für die Induktionsphase, die Konsolidierungsphase und die Erhaltungsphase im 1. Behandlungsjahr sowie die Erhaltungsphase im 2. Behandlungsjahr separat an. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind für die einzelnen Therapiephasen plausibel. Da die Fachinformation keine Angaben zur Anzahl der Behandlungstage für die Induktions- und Konsolidierungsphase enthält [2], zieht der pU für seine Berechnung das Therapieschema der Zulassungsstudie RATIFY heran [31]. Für Cytarabin und Daunorubicin fallen in der Induktions- und Konsolidierungsphase zusätzliche Kosten im stationären Bereich an.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen in einer plausiblen Größenordnung.

4 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B

4.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der systemischen Mastozytose nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Midostaurin angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) [2].

Der pU bezeichnet die oben genannte Zielpopulation im Dossier mit folgender Kurzform: fortgeschrittene systemische Mastozytose (advSM).

4.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt in 3 Berechnungsschritten die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit advSM. Dabei gibt er jeweils die höchste und niedrigste absolute Anzahl im Rahmen einer Spanne sowie einen errechneten Mittelwert an.

1) Patientinnen und Patienten mit systemischer Mastozytose

Für die Prävalenz der systemischen Mastozytose gibt der pU 2 Referenzen an. Nach Angaben des Orphanet kann die Prävalenz der systemischen Mastozytose auf 1 bis 9 pro 100 000 Einwohner aller Altersgruppen geschätzt werden [32]. Eine retrospektive Kohortenstudie von Cohen et al. aus dem Jahr 2014 weist auf Basis des dänischen nationalen Gesundheitsregisters eine Prävalenz von 9,59 pro 100 000 Einwohner im Alter von 15 Jahren und älter aus [33]. Der pU multipliziert diese Prävalenzraten mit den Ergebnissen der Bevölkerungsforschung des Statistischen Bundesamtes auf Grundlage des Zensus 2011 für das Bezugsjahr 2015 [23]. Für die Daten des Orphanet zieht er die Gesamtbevölkerungszahl heran, für die Prävalenzrate der dänischen Kohortenstudie ausschließlich Einwohnerzahlen der Bevölkerung mit einem Alter über 20 Jahre. Basierend auf den Daten von Orphanet weist der pU demnach eine Spanne von 822 bis 7398 Patientinnen und Patienten mit systemischer Mastozytose in Deutschland aus. Auf Basis der erwähnten Publikation von Cohen 2014 [33] berechnet er eine Patientenzahl von 6444. Der pU bezieht sich für die weiteren Berechnungsschritte ausschließlich auf eine Spanne von 822 bis 7398 Patientinnen und Patienten mit systemischer Mastozytose, die die vom pU berechnete Anzahl von 6444 auf Basis von Cohen 2014 enthält.

2) Patientinnen und Patienten mit advSM

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit advSM anhand der Summe der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL. Er identifiziert im

Rahmen einer unsystematischen Literaturrecherche 4 potenziell relevante Volltexte [33-36]. Für seine Berechnungen bezieht sich der pU jedoch ausschließlich auf die Kohortenstudie von Cohen 2014 [33]. Für die übrigen Quellen [34-36] nimmt er eine Verzerrung der Ergebnisse an, da diesen lokale Datenerhebungen spezialisierter Zentren zugrunde liegen. Die Kohortenstudie von Cohen 2014 [33] untersucht epidemiologische Fragestellungen der systemischen Mastozytose in Dänemark und weist Anteilswerte für die systemischen Formen indolente systemische Mastozytose (ISM), ASM, SM-AHN, MCL sowie die kutane Form Urticaria pigmentosa (UP) aus. Die Autoren begründen den Einschluss der kutanen Form in die Analyse damit, dass bei einem Großteil der Erwachsenen mit UP die Diagnose einer systemischen Mastozytose nach einer Knochenmarksbiopsie gestellt wird.

Für die Patientengruppen mit ASM (1,5 %) und MCL (0,9 %) überträgt er die in der Kohortenstudie ausgewiesenen Anteilswerte auf die Grundgesamtheit.

Für die Patientengruppe mit ISM, die der pU von der Grundgesamtheit abzieht, überträgt er einen Anteilswerte von 82,2 %. Dieser setzt sich aus den Anteilswerten der kutanen Form UP (50,4 %) und der systemischen Form ISM (31,8 %) zusammen.

Für die SM-AHN nimmt der pU an, dass diese teilweise auch der ISM zuzuordnen ist. Er verweist auf Cohen 2014 [33] und gibt für alle Patientinnen und Patienten mit SM-AHN einen Anteil von 4,4 % an. Ausgehend von dem Anteil der Patientengruppe mit ISM in Höhe von 82,2 %, bestimmt er den Kehrwert von 17,8 % der Patientengruppe ohne ISM und somit einen Anteil von 0,78 % ($4,4 \% \times 17,8 \%$) der Patientinnen und Patienten mit SM-AHN, die nicht auf eine ISM zurückzuführen ist. Er begründet sein Vorgehen damit, dass die ISM nicht dem Anwendungsgebiet laut Fachinformation von Midostaurin entspricht [2].

Für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit advSM addiert der pU die Anteile der ASM (1,5 %), der SM-AHN ohne ISM (0,78 %) und der MCL (0,9 %). Auf Basis der ausgewiesenen Spanne aus Berechnungsschritt 1) sowie den ermittelten Durchschnittswerten dieses Berechnungsschrittes berechnet er so eine Spanne von 25 bis 236 beziehungsweise eine mittlere Anzahl von 131 Patientinnen und Patienten mit advSM.

3) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht von einem Anteil von 86,0 % GKV-Versicherten an der deutschen Wohnbevölkerung aus, wobei er die Angaben zur Zahl der GKV-Mitglieder aus dem Jahr 2015 und die Ergebnisse der Bevölkerungsforschung des Statistischen Bundesamtes auf Grundlage des Zensus 2011 für das Bezugsjahr 2015 zugrunde legt [22,23].

Überträgt man diesen GKV-Versichertenanteil auf die vorgenannte Spanne sowie den Mittelwert der absoluten Patientenzahl, so ergeben sich für die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit advSM laut pU 113 (22 bis 202) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind jedoch bei der Herleitung der Zielpopulation kritisch zu sehen.

Zu Berechnungsschritt 1)

Die vom pU herangezogene Spanne für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit systemischer Mastozytose basiert auf Angaben des Orphanet [32]. Es ist generell darauf hinzuweisen, dass die Angaben des Orphanet zwar auf systematischen Literaturrecherchen zur Abschätzung der Prävalenzraten seltener Krankheiten in Europa basieren, jedoch keine Angaben über den Veröffentlichungszeitraum der eingeschlossenen Studien enthalten. Die Autorinnen und Autoren von Orphanet weisen zudem insbesondere darauf hin, dass eine Bewertung der Validität der publizierten Studien nicht erfolgt [37].

Die Prävalenzrate des Orphanet [37] sowie die damit multiplizierten Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamtes auf Grundlage des Zensus 2011 [23] beziehen sich auf Patientinnen und Patienten mit systemischer Mastozytose aller Altersgruppen. Gemäß Fachinformation bezieht sich das Anwendungsgebiet von Midostaurin jedoch ausschließlich auf Erwachsene [2]. Laut Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) weisen von einer Mastozytose betroffenen Kinder in der Regel eine kutane Mastozytose auf während Erwachsene meist an einer systemischen Form leiden [38]. Die Leitlinie der DDG aus dem Jahr 2008 wird derzeit überprüft.

Zu Berechnungsschritt 2)

Zur Bestimmung des Anteils der Patientengruppe mit ISM (82,2 %) ziehen sowohl der pU als auch die Autoren der Kohortenstudie Cohen 2014 [33] den Anteil der ISM (31,8 %) mit dem Anteil der UP (50,4 %) zusammen. Für die vom pU herangezogenen Anteilswerte aus Publikation von Cohen 2014 besteht jedoch Unsicherheit darüber, inwiefern alle Patientinnen und Patienten mit UP auch tatsächlich die Diagnose einer ISM nach erfolgter Knochenmarkbiopsie erhalten und deshalb zum Anteilswert der ISM hinzugezogen werden können. Würde man die Patientinnen und Patienten mit ausschließlich kutaner Mastozytose von der hier zugrunde gelegten ISM-Patientengruppe abziehen, können sich höhere Anteilswerte für ASM, SM-AHN und MCL ergeben, als durch den pU ausgewiesen.

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit SM-AHN nimmt der pU an, dass ein Teil der Patientengruppe auf eine ISM zurückzuführen ist und daher gemäß Fachinformation nicht der Zielpopulation entspricht. Für die Verteilung innerhalb dieser Patientenpopulation mit SM-AHN setzt er ebenfalls die Anteilswerte aus Cohen 2014 (50,4 % UP, 31,8 % ISM, 1,5 % ASM, 4,4 % SM-AHN, 0,9 % MCL sowie 11,1 % systemische Mastozytose mit einem unbekanntem Subtyp) an. Unklar bleibt jedoch, wie die Anteilswerte in der Patientengruppe mit SM-AHN verteilt sind. So zeigt beispielsweise eine retrospektive epidemiologische Studie aus Frankreich aus dem Jahr 2014, dass bei 38 % der Patientinnen

und Patienten mit SM-AHN auch gleichzeitig eine UP vorlag [39]. Die Annahme des pU ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Insgesamt liegen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Grundlage der im Dossier herangezogenen Literatur in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Die ausgewiesene Anzahl ist jedoch mit Unsicherheit behaftet, da insbesondere die Anteilswerte der ASM, SM-AHN und MCL auf einer Grundgesamtheit beruhen, die neben Patientinnen und Patienten mit systemischer Mastozytose auch solche mit der kutanen Form UP umfasst.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU nimmt an, dass sich hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz der systemischen Mastozytose keine wesentlichen Änderungen ergeben. Er belegt seine Aussagen nicht durch die Angabe von Quellen. Auch verzichtet er auf eine tabellarische Darstellung zur erwarteten Häufigkeitsentwicklung dieser Erkrankung.

4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

4.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen der Fachinformation [2]. Midostaurin wird für Patientinnen und Patienten mit advSM täglich verabreicht. Der pU geht bei allen Therapien von einer Behandlungsdauer von 1 Jahr aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

4.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Midostaurin entsprechen der Fachinformation [2]. Die Dosierung von Midostaurin beträgt 100 mg oral 2-mal täglich.

4.2.3 Kosten

Midostaurin ist mit Stand vom 15.10.2017 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Midostaurin in Höhe von 20 339,48 € pro Packung geben korrekt diesen Stand wieder.

4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Gemäß Fachinformation sollten prophylaktische Antiemetika in Übereinstimmung mit der nationalen medizinischen Praxis und nach Verträglichkeit für den Patienten verabreicht

werden [2]. Der pU weist für alle Therapiephasen die Kosten einer prophylaktischen Medikation mit Ondansetron oder Metoclopramid Retardkapseln im Rahmen eine Angabe zur Spanne aus. Seinen Berechnungen legt er die entsprechenden Fachinformationen [29,30] zugrunde sowie die Annahme einer gleichen Anzahl an Behandlungstagen wie Midostaurin.

Der pU erwähnt das Erfordernis für wiederholte labordiagnostische Kontrollen der Leukozytenzahl. Er weist zudem darauf hin, dass nach den Angaben der Fachinformation [2] auch die Überwachung auf Anzeichen von Infektionen und pulmonalen Symptomen anfallen. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt er die Kosten für die labordiagnostischen Kontrollen und die klinischen Untersuchungen nicht. Er begründet sein Vorgehen damit, dass diese Maßnahmen laut pU über die Standardversorgung beziehungsweise Routinekontrolle abgedeckt werden.

4.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten in Höhe von 530 412,55 € bis 533 658,62 € pro Patientin beziehungsweise Patient. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten sowie den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen in einer plausiblen Größenordnung.

4.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass etwa 80 % der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation eine Therapie mit Midostaurin beginnen. Des Weiteren nimmt der an, dass etwa 40 % der Patientinnen und Patienten die Therapie mit Midostaurin aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung abbrechen. Der pU rechnet mit weiteren 25 % der behandelten Patientinnen und Patienten, die die Therapie mit Midostaurin wegen unerwünschter Ereignisse abbrechen. Für beide Anteilswerte verweist er auf die Ergebnisse der Zulassungsstudie PKC412D2213 [31].

4.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt liegen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Grundlage der im Dossier herangezogenen Literatur in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Die ausgewiesene Anzahl ist jedoch mit Unsicherheit behaftet, da insbesondere die Anteilswerte der ASM, SM-AHN und MCL auf einer Grundgesamtheit beruhen, die neben Patientinnen und Patienten mit systemischer Mastozytose auch solche mit der kutanen Form UP umfasst.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen in einer plausiblen Größenordnung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet A

Midostaurin wird angewendet bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter 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 Midostaurin-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission.

Anwendungsgebiet B

Midostaurin wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

5.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B)

| Bezeichnung der Therapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|--|---|--|--|
| Midostaurin | Anwendungsgebiet A Erwachsene mit neu diagnostizierter 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 Midostaurin-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission | 448 (384 bis 506) | Insgesamt liegen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Unter anderem aufgrund der abweichenden Vorgehensweise des pU im Vergleich zu den aktuellen Empfehlungen der ELN und DGHO für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten über 65 bis 74 Jahre, die für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, ist die ausgewiesene Anzahl jedoch mit Unsicherheit behaftet. |
| | Anwendungsgebiet B Erwachsene mit ASM, SM-AHN oder MCL | 113 (22 bis 202) | Insgesamt liegen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Grundlage der im Dossier herangezogenen Literatur in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Die ausgewiesene Anzahl ist jedoch mit Unsicherheit behaftet, da insbesondere die Anteilswerte der ASM, SM-AHN und MCL auf einer Grundgesamtheit beruhen, die neben Patientinnen und Patienten mit systemischer Mastozytose auch solche mit der kutanen Form UP umfasst. |
| a: Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation AML: akute myeloische Leukämie; ASM: aggressive systemische Mastozytose; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ELN: European LeukemiaNet; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mastzelleukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SM-AHN: systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie; UP: Urticaria pigmentosa | | | |

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient (Anwendungsgebiete A und B)

| Bezeichnung der Therapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € | Kommentar | |
|--|---|---|--|--------------------------------------|
| Midostaurin ^b | Anwendungsgebiet A Erwachsene mit neu diagnostizierter 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 Midostaurin-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission | | Die vom pU angegebenen Kosten für die einzelnen Therapiephasen pro Patientin beziehungsweise Patient beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen auf Basis einer ambulanten Versorgung mit Midostaurin. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind für die einzelnen Therapiephasen plausibel. Für Cytarabin und Daunorubicin fallen in der Induktions- und Konsolidierungsphase zusätzliche Kosten im stationären Bereich an. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen in einer plausiblen Größenordnung. | |
| | 1. Behandlungsjahr | Induktionsphase (1 bis 2 Zyklen) | | 10 174,78 bis 20 598,48 ^d |
| | | Konsolidierungsphase (1 bis 4 Zyklen) | | 10 174,78 bis 41 197,53 ^d |
| | | Erhaltungsphase ^c (1 bis 10 Zyklen) | | 20 349,56 bis 205 987,65 |
| | 2. Behandlungsjahr | Erhaltungsphase ^c (0 bis 6 Zyklen) | | 0 bis 123 592,59 |
| | Anwendungsgebiet B Erwachsene mit ASM, SM-AHN oder MCL | 530 412,55 bis 533 658,62 | Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen in einer plausiblen Größenordnung. | |
| <p>a: Angabe des pU b: Im Anwendungsgebiet A wird Midostaurin in der Induktions- und Konsolidierungsphase in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin verabreicht. c: Für die Erhaltungsphase fallen gemäß Fachinformation für das 1. und 2. Behandlungsjahr insgesamt 1 bis maximal 12 Zyklen an [2]. d: Der pU geht davon aus, dass Midostaurin in der Induktions- und Konsolidierungsphase nur stationär verabreicht wird. AML: akute myeloische Leukämie; ASM: aggressive systemische Mastozytose; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mastzellleukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SM-AHN: systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie</p> | | | | |

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Novartis. Fachinformation Rydapt; Stand: September 2017.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur AML [online]. [Zugriff: 12.08.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
4. Kompetenznetz Leukämien. Häufigkeit von Leukämien in Deutschland [online]. 05.10.2015 [Zugriff: 24.10.2016]. URL: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/epidemiologie/>.
5. Kayser S, Levis MJ. FLT3 tyrosine kinase inhibitors in acute myeloid leukemia: clinical implications and limitations. *Leuk Lymphoma* 2014; 55(2): 243-255.
6. Cuervo-Sierra J, Jaime-Perez JC, Martinez-Hernandez RA, Garcia-Sepulveda RD, Sanchez-Cardenas M, Gomez-Almaguer D et al. Prevalence and clinical significance of FLT3 mutation status in acute myeloid leukemia patients: a multicenter study. *Arch Med Res* 2016; 47(3): 172-179.
7. Blau O, Berenstein R, Sindram A, Blau IW. Molecular analysis of different FLT3-ITD mutations in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(1): 145-152.
8. Li W, Zhang L, Huang L, Mi Y, Wang J. Meta-analysis for the potential application of FLT3-TKD mutations as prognostic indicator in non-promyelocytic AML. *Leuk Res* 2012; 36(2): 186-191.
9. Govedarovic N, Marjanovic G. Frequency and prognostic impact of FLT3/ITD mutation in patients with acute myeloid leukaemia. *J BUON* 2011; 16(1): 108-111.
10. Wang W, Wang XQ, Xu XP, Lin GW. Prevalence and prognostic significance of FLT3 gene mutations in patients with acute leukaemia: analysis of patients from the Shanghai Leukaemia Co-operative Group. *J Int Med Res* 2010; 38(2): 432-442.
11. Ahmad F, Mandava S, Das BR. Analysis of FLT3-ITD and FLT3-Asp835 mutations in de novo acute myeloid leukemia: evaluation of incidence, distribution pattern, correlation with cytogenetics and characterization of internal tandem duplication from Indian population. *Cancer Invest* 2010; 28(1): 63-73.
12. Krum EA, Yamamoto M, Chauffaille Mde L. Prevalence of FMS-like tyrosine kinase 3/internal tandem duplication (FLT3/ITD+) in de novo acute myeloid leukemia patients categorized according to cytogenetic risk. *Sao Paulo Med J* 2009; 127(1): 23-27.

13. Moreno I, Martin G, Bolufer P, Barragan E, Rueda E, Roman J et al. Incidence and prognostic value of FLT3 internal tandem duplication and D835 mutations in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2003; 88(1): 19-24.
14. Kuchenbauer F, Kern W, Schoch C, Kohlmann A, Hiddemann W, Haferlach T et al. Detailed analysis of FLT3 expression levels in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2005; 90(12): 1617-1625.
15. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115(3): 453-474.
16. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129(4): 424-447.
17. Colovic M, Colovic N, Radojkovic M, Stanisavljevic D, Kraguljac N, Jankovic G et al. Induction chemotherapy versus palliative treatment for acute myeloid leukemia in a consecutive cohort of elderly patients. *Ann Hematol* 2012; 91(9): 1363-1370.
18. Sherman AE, Motyckova G, Fega KR, Deangelo DJ, Abel GA, Steensma D et al. Geriatric assessment in older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective study of associated treatment and outcomes. *Leuk Res* 2013; 37(9): 998-1003.
19. Yoon JH, Cho BS, Kim HJ, Kim JH, Shin SH, Yahng SA et al. Outcomes of elderly de novo acute myeloid leukemia treated by a risk-adapted approach based on age, comorbidity, and performance status. *Am J Hematol* 2013; 88(12): 1074-1081.
20. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2013; 121(21): 4287-4294.
21. Kim SJ, Cheong JW, Kim DY, Lee JH, Lee KH, Kim YK et al. Role of induction and consolidation chemotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients. *Int J Hematol* 2014; 100(2): 141-151.
22. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2017 [Zugriff: 26.07.2017]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf.
23. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. [Zugriff: 26.07.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/_lrbev01.html.
24. Klepin HD. Geriatric perspective: how to assess fitness for chemotherapy in acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014(1): 8-13.

25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Akute Myeloische Leukämie (AML) [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 2017 [Zugriff: 22.08.2017]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>.
26. STADApHarm. ARA-cell 40 mg Injektion; ARA-cell 100mg Injektion: Fachinformation [online]. In: Lauer-Taxe. 07.2017 [Zugriff: 15.11.2017]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/WEBAPO-InfoSystem/WEBAPO-Infosystem.aspx>.
27. Pfizer. Fachinformation Daunoblastin; Stand: Juni 2016.
28. Novartis. A phase 3 randomized, double-blind study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients less than 60 years of age with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML): study CPKC412A2301; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
29. Mylan dura. Fachinformation: Ondansetron dura 8 mg Filmtabletten [online]. 2016. URL: https://www.gelbe-liste.de/produkte/ondansetron-dura-8-mg-filmtabletten_500856/fachinformation.
30. AbZ Pharma. Fachinformation MCP-CT 30 mg Retardkapseln. 2016.
31. Novartis. A single arm, phase II, open-label study to determine the efficacy of 100 mg twice daily oral dosing of midostaurin administered to patients with aggressive systemic mastocytosis or mast cell leukemia +/- an associated hematological clonal non-mast cell lineage disease: study PKC412D2201; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
32. Orphanet. Systemische Mastozytose [online]. 2008 [Zugriff: 12.02.2017]. URL: <http://www.orpha.net/>.
33. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol* 2014; 166(4): 521-528.
34. 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): 5727-5736.
35. Marton I, Krenács L, Bagdi E, Bakos A, Demeter J, Borbényi Z. Clinical and molecular diagnostic evaluation of systemic mastocytosis in the South-Eastern Hungarian population between 2001-2013: a single centre experience. *Pathol Oncol Res* 2016; 22(2): 293-299.
36. Valentini CG, Rondoni M, Pogliani EM, Van Lint MT, Cattaneo C, Marbello L et al. Mast cell leukemia: a report of ten cases. *Ann Hematol* 2008; 87(6): 505-508.

37. Orphanet. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: bibliographische Angaben; Prävalenzen, Inzidenzen oder Anzahl publizierter Fälle sortiert nach Krankheiten (alphabetische Liste) [online]. 07.2017 [Zugriff: 03.11.2017]. (Orphanet Berichtsreihe: Seltene Krankheiten Datenerhebung; Band 1/2017). URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf.
38. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Mastozytose: Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) [online]. 09.2008 [Zugriff: 23.07.2016]. URL: http://www.mastozytose.net/fileadmin/documents/013-058l_S1_Mastozytose.pdf.
39. Damaj G, Joris M, Chandesris O, Hanssens K, Soucie E, Canioni D et al. ASXL1 but not TET2 mutations adversely impact overall survival of patients suffering systemic mastocytosis with associated clonal hematologic non-mast-cell diseases. PLoS One 2014; 9(1): e85362.