

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Midostaurin (Rydapt®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
advSM	Advanced systemic mastocytosis [<i>dt. fortgeschrittene systemische Mastozytose</i>]
AML	Akute myeloische Leukämie
ASM	Aggressive systemische Mastozytose
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CEBPA	CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha [<i>dt. Cytosin-Cytosin-Adenosin-Adenosin-Thymin/Enhancer-Bindeprotein Alpha</i>]
EU	Europäische Union
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor [<i>dt. Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor</i>]
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3 [<i>dt. FMS-artige Tyrosin-Kinase 3</i>]
ITD	Interne Tandemduplikation
KIT	Rezeptor aus der Familie der Tyrosinkinasen
MCL	Mast cell leukemia [<i>dt. Mastzelleukämie</i>]
mg	Milligramm
NPM1	Nucleophosmin 1
PTD	Phosphotransferase-Domäne
PZN	Pharmazentralnummer
SM	Systemische Mastozytose
SM-AHN	Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
TKD	Tyrosinkinase-Domäne
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor [<i>dt. vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor</i>]

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel**2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel**

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Midostaurin
Handelsname:	Rydapt®
ATC-Code:	L01EX10
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12673158	EU/1/17/1218/001	25 mg	112 (4 x 28) Kapseln
13890662	EU/1/17/1218/002	25 mg	56 (2 x 28) Kapseln
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Midostaurin hemmt verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinase, darunter die FMS-artige Tyrosinkinase 3 (*FMS-like tyrosine kinase 3*, FLT3), Rezeptoren aus der Familie der Tyrosinkinase (KIT), den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (*Fibroblast Growth Factor Receptor*, FGFR) und den vaskulär-endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*, VEGFR) sowie Vertreter der Proteinkinase-C-Serin-Threonin-Kinasen. Dabei wirkt Midostaurin sowohl auf die Wildtyp- als auch die mutierten Varianten von FLT3, als auch auf die Wildtyp- und die D816V-mutierte Form von KIT [1]. Midostaurin

bindet an die katalytische Domäne dieser Kinasen und hemmt die mitogenen Signale der entsprechenden Wachstumsfaktoren [2]. Zellzyklusarrest und Apoptose werden induziert.

Die Bedeutung von FLT3 liegt unter anderem in der Proliferation und Differenzierung von hämatopoetischen Stammzellen begründet. FLT3 ist bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) häufig überexprimiert, und bei rund 30 % dieser Patienten lässt sich eine Mutation im FLT3-Gen feststellen [3]. Weitere häufige Mutationen betreffen unter anderem Nucleophosmin 1 (NPM1) und das Cytosin-Cytosin-Adenosin-Adenosin-Thymin/Enhancer-Bindeprotein Alpha (*CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha*, CEBPA) [4]. Zumeist handelt es sich bei den FLT3-Mutationen um interne Tandemduplikationen (ITD), bei denen eine Basensequenz von zehn bis mehreren hundert Basen in einer Membran-Domäne wiederholt wird. Daneben treten auch Punktmutationen im Aktivierungsloop der Tyrosinkinase-Domäne (TKD) auf [5]. Die FLT3-Mutationen führen zu einer Liganden-unabhängigen, dauerhaften Aktivierung des FLT3-Rezeptors und damit der nachgeschalteten proliferativen und anti-apoptischen Signalwege. Außerdem werden Mediatoren der Differenzierung herunterreguliert [4, 5]. Die FLT3-Überexpression sowie eine Überaktivierung durch Mutation führen damit zu übermäßiger Zellproliferation bei gleichzeitig verringerter Apoptose-Rate. Die entstehenden malignen myeloischen Blasten differenzieren nicht mehr zu funktionalen Blutzellen aus. Eine Einlagerung der Blasten in Organe sowie Anämie, Neutropenie und/oder Thrombozytopenie mit lebensbedrohlichen Komplikationen sind die Folge.

Die Midostaurin-induzierte Hemmung von Rezeptor-Tyrosinkinasen, insbesondere FLT3, wirkt einer Überaktivierung proliferativer und anti-apoptischer Signalwege und damit der Entstehung der Blasten entgegen. Das Profil der Kinasen, die durch Midostaurin gehemmt werden, ist breit gefächert. Daher kann derzeit nicht abschließend beantwortet werden, ob möglicherweise auch die Hemmung weiterer Tyrosinkinasen neben FLT3 eine Rolle am antiproliferativen Effekt bei AML spielt [1].

Die Mastozytose ist eine neoplastische Erkrankung, die durch unkontrollierte Proliferation, Aktivierung und Akkumulation von u. a. abnormen Mastzellen charakterisiert ist [6]. Es handelt sich um eine sehr heterogene Erkrankung. Die Verlaufsformen reichen von asymptomatischen bis zu hoch aggressiven Ausprägungen (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.2.1). Gegenstand des vorliegenden Dokuments sind die aggressiveren Formen der systemischen Mastozytose, bezeichnet als fortgeschrittene systemische Mastozytose (*advanced systemic mastocytosis*, advSM). Dazu zählen:

- die aggressive systemische Mastozytose (ASM)
- die systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN)
- die Mastzelleukämie (*mast cell leukemia*, MCL).

Die Proliferation der Mastzellen wird von einem Protein auf der Membranoberfläche gesteuert, ein vom KIT-Gen kodierter Tyrosinkinase-Rezeptor, der an der Regulation des Zellwachstums beteiligt ist [7]. Am häufigsten ist eine Punktmutation in der Phosphotransferase-Domäne

(PTD) an Position 816 des kodierenden Gens (KIT D816), die zu einer Autoaktivierung der Rezeptor-Tyrosinkinase führt. Eine aktivierende KIT D816 Mutation (>95% KIT D816V) ist bei 80-95% der Systemischen Mastozytose (SM)-Patienten nachweisbar. Bei <1% der Patienten mit advSM ist keine KIT-Mutation oder eine mit einer Imatinib-Sensitivität assoziierte KIT-Mutation nachweisbar [8]. Die aktivierende KIT-Mutation führt zu einer Stammzellfaktor-unabhängigen Rezeptoraktivierung mit klonaler Expansion und zur Akkumulation von Gewebsmastzellen. In einigen Fällen liegt KIT aber auch in der Wildtyp-Form vor [9].

Die Hemmung des KIT-Signalwegs, wodurch die Mastzell-Proliferation und die damit verbundene Mediator-Freisetzung verringert werden, spielt somit eine bedeutende Rolle für den Wirkmechanismus von Midostaurin bei advSM. Es hemmt dabei sowohl die Wildtyp-Variante von KIT als auch jene mit D816V-Mutation [2].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Rydapt wird angewendet bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Rydapt-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission (siehe Abschnitt 4.2);	ja	18.09.2017	A
Rydapt wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL).	ja	18.09.2017	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die obigen Angaben wurden der Fachinformation zu Rydapt® (Wirkstoff: Midostaurin) entnommen [2].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Modul 2 wurde die Fachinformation zu Rydapt® herangezogen. Weitere Quellen waren Fachliteratur zur Pharmakologie und die relevanten internationalen und nationalen Behandlungsempfehlungen zur AML bzw. advSM. Diese wurden über die jeweiligen Webseiten und eine unsystematische Leitlinienrecherche identifiziert und heruntergeladen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Gallogly MM, Lazarus HM. Midostaurin: an emerging treatment for acute myeloid leukemia patients. *J Blood Med* 2016; 7:73–83. doi: 10.2147/JBM.S100283.
2. 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.
3. Sternberg DW, Licht JD. Therapeutic intervention in leukemias that express the activated fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3): opportunities and challenges. *Curr Opin Hematol* 2005; 12(1):7–13. doi: 10.1097/01.moh.0000147891.06584.d7.
4. Naoe T, Kiyoi H. Gene mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. *Int J Hematol* 2013; 97(2):165–74. doi: 10.1007/s12185-013-1257-4.
5. Hassanein M, Almahayni MH, Ahmed SO, Gaballa S, El Fakih R. FLT3 Inhibitors for Treating Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16(10):543–9. doi: 10.1016/j.clml.2016.06.002.
6. Horny HP. Mastocytosis: an unusual clonal disorder of bone marrow-derived hematopoietic progenitor cells. *American journal of clinical pathology* 2009; 132(3):438–47. doi: 10.1309/AJCPPXHMN5CJOXHZ.
7. 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.
8. 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.
9. Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escibano 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.