

# Midostaurin (systemische Mastozytose)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-111

Version: 1.0

Stand: 09.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1720

DOI: 10.60584/A23-111

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Midostaurin (systemische Mastozytose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

14.11.2023

## Interne Projektnummer

A23-111

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-111>

## 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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Midostaurin (systemische Mastozytose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-111>.

### **Schlagwörter**

Midostaurin, Mastozytose – Systemische, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Midostaurin, Mastocytosis – Systemic, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

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

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Nicole Hegmann.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und dem Mastozytose Selbsthilfe Netzwerk e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie das Mastozytose Selbsthilfe Netzwerk e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Michael Köhler
- Benjamin Becker
- Claudia Kapp
- Philip Kranz
- Mandy Kromp
- Christopher Kunigkeit
- Regine Potthast
- Veronika Schneck

# Inhaltsverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| <b>1</b>   |              |
| <b>Hintergrund.....</b>  | <b>1</b>     |
| <b>1.1</b>   |              |
| <b>Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>   | <b>1</b>     |
| <b>1.2</b>   |              |
| <b>Verlauf des Projekts .....</b>  | <b>1</b>     |
| <b>1.3</b>   |              |
| <b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>                                    | <b>2</b>     |
| <b>1.4</b>   |              |
| <b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>                                   | <b>2</b>     |
| <b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>   | <b>I.1</b>   |
| <b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b> | <b>II.1</b>  |

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Midostaurin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL).

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Midostaurin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.11.2023 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. 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 Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| <b>Teil I – Nutzenbewertung</b>  |   |
|--|---|
| Kapitel I 1  | ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung  |
| Kapitel I 2 bis I 5  | ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail<br>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht   |
| <b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> |   |
| Kapitel II 1 und II 2  | Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:<br>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)<br>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| pU: pharmazeutischer Unternehmer   |   |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 zur Nutzenbewertung.



## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| I Tabellenverzeichnis .....  | I.3          |
| I Abkürzungsverzeichnis .....  | I.4          |
| I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....                            | I.5          |
| I 2 Fragestellung.....   | I.10         |
| I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....                    | I.13         |
| I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....                                | I.17         |
| I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....             | I.18         |
| I 6 Literatur .....  | I.19         |
| I Anhang A Suchstrategien.....                                       | I.21         |
| I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ..... | I.22         |

## I Tabellenverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....                       | 2            |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Midostaurin .....            | I.6          |
| Tabelle 3: Midostaurin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | I.9          |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Midostaurin .....            | I.11         |
| Tabelle 5: Midostaurin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | I.18         |

## I Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| AHN              | assozierte hämatologische Neoplasie                                |
| ASM              | aggressive systemische Mastozytose                                 |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| GKV              | gesetzliche Krankenversicherung                                    |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen   |
| MCL              | Mastzelleukämie  |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer                                       |
| RCT              | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)   |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| SM-AHN           | systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie |
| WHO              | Weltgesundheitsorganisation  |

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Midostaurin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.11.2023 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Midostaurin

| Indikation   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>   |
|--|---|
| erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose, systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie oder Mastzelleukämie   | patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> unter Auswahl <sup>c</sup> von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Avapritinib (nur für Personen nach mindestens einer systemischen Vortherapie und mit Thrombozytenzahlen <math>\geq 50 \times 10^9/L</math>),</li> <li>▪ Cladribin<sup>d</sup> und</li> <li>▪ Imatinib<sup>d</sup> (nur für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR Fusionsgen)</li> </ul> unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird laut G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist und eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Midostaurin nicht infrage kommt. Es wird laut G-BA davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten mit systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie, sofern angezeigt, eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Therapie gegen die assoziierte hämatologische Neoplasie durchgeführt wird. Laut G-BA wird erwartet, dass den Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen auch bei Gabe einer zytoreduktiven Therapie sofern notwendig eine adäquate Therapie zur Linderung der mediatorbedingten Symptome zur Verfügung steht, welche je nach Symptomatik den Einsatz von H1- und H2-Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure, Kortikosteroiden, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonaten und anderen Wirkstoffen umfassen kann.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird laut G-BA erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>d. Die folgenden in der vorliegenden Leitlinie der NCCN empfohlenen Wirkstoffe sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen: Cladribin, und Imatinib. Cladribin stellt laut G-BA evidenzbasiert eine relevante Therapieoption für Patientinnen und Patienten dar, wenn beispielsweise eine schnelle Reduktion der Krankheitslast erforderlich ist. Imatinib ist evidenzbasiert für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR Fusionsgen gemäß G-BA eine relevante Therapieoption.</p> <p>FIP1L1-PDGFR: FIP1-like1-platelet-derived growth factor receptor <math>\alpha</math>; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; H1-Rezeptor: Histamin-1-Rezeptor; H2-Rezeptor: Histamin-2-Rezeptor; NCCN: National Comprehensive Cancer Network;</p> |   |

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie 2 Wochen nach Einreichung des Dossiers durch den pU (14.11.2023) am 28.11.2023 gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie vom 21.12.2022 umfasste zusätzlich zu den in Tabelle 2 genannten Wirkstoffen auch Best Supportive Care (BSC) als geeignete

Therapieoption, die im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie zu berücksichtigen gewesen wäre.

Die Angaben des pU im Dossier beziehen sich auf die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie vom 21.12.2022. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz, da der pU für keine der genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien geeignete Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens vorlegt. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 28.11.2023.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## **Ergebnisse**

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz***

Es wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Midostaurin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert. In seine Bewertung schließt der pU zum einen die zulassungsbegründenden Studien D2201 und A2213 ein, zum anderen die nicht randomisierte retrospektive vergleichende Studie Lübke 2022. Keine dieser Studien ist für die Nutzenbewertung geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

#### *1-armige Studien D2201 und A2213*

Bei den Studien D2201 und A2213 handelt es sich um 1-armige Phase-II-Studien mit Midostaurin zur Behandlung von Erwachsenen mit ASM oder MCL, jeweils mit oder ohne assoziierte hämatologische Neoplasie (AHN). In beiden Studien wurde Midostaurin wie in der Fachinformation vorgesehen in einer Dosierung von 100 mg 2-mal täglich verabreicht. Primärer Endpunkt beider Studien war die objektive Ansprechrates. Da die beiden 1-armigen Studien D2201 und A2213 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ermöglichen, sind sie nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Midostaurin geeignet.

#### *Nicht randomisierte retrospektive vergleichende Studie Lübke 2022*

In der Publikation Lübke 2022 wird eine nicht randomisierte retrospektive vergleichende Studie beschrieben, die anhand von Daten aus dem Deutschen Register für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen durchgeführt wurde. Die Patientinnen und Patienten wurden entweder mit Midostaurin oder Cladribin behandelt, jeweils entweder als einzige Behandlung oder als sequenzielle Gabe dieser beiden Wirkstoffe. Die Dosierung von Midostaurin betrug 2-mal täglich 100 mg, was den Angaben in der Fachinformation entspricht. Cladribin wurde subkutan oder intravenös mit 0,14 mg/kg/Tag jeweils an Tag 1 bis 5 eines 28-tägigen Zyklus verabreicht. Betrachtete Endpunkte waren u. a. Gesamtüberleben, leukämiefreies Überleben

und ereignisfreies Überleben. Der pU stützt seine Ableitung des Zusatznutzens auf die beiden Kohorten, die ausschließlich mit Midostaurin oder Cladribin behandelt wurden.

Die in Lübke 2022 beschriebene Registerstudie ist für die Ableitung eines Zusatznutzens von Midostaurin nicht geeignet. So wurden alle Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe ausschließlich mit Cladribin behandelt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie sieht jedoch eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Avapratinib, Cladribin und Imatinib vor. Aus den Angaben in Modul 4B und der Publikation Lübke 2022 geht nicht hervor, ob Cladribin für alle Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt. Zudem handelt es sich um einen nicht randomisierten Vergleich. In der Publikation sowie in Modul 4B ist erwähnt, dass eine Propensity-Score-Analyse durchgeführt wurde, um Unterschiede in den demografischen und krankheitsbezogenen Merkmalen zwischen Patientinnen und Patienten, die Midostaurin und Cladribin erhielten, zu berücksichtigen. Die Methodik zum eingesetzten Propensity-Score-Verfahren ist jedoch weder in Modul 4B noch in der Publikation Lübke 2022 ausreichend beschrieben.

Für den nicht randomisierten Vergleich in der Studie Lübke 2022 ist somit zusammenfassend unklar, ob eine adäquate Methodik zur Herstellung einer Strukturgleichheit verwendet wurde. Daher werden die Ergebnisse zu den in Modul 4B berichteten Endpunkten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Ungeachtet des Vorgehens des pU liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin zur Behandlung von Erwachsenen mit ASM, SM-AHN oder MCL liegen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Midostaurin.



Tabelle 3: Midostaurin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>   | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose, systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie oder Mastzelleukämie                     | patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Avapritinib (nur für Personen nach mindestens einer systemischen Vortherapie und mit Thrombozytenzahlen <math>\geq 50 \times 10^9/L</math>),</li> <li>▪ Cladribin und</li> <li>▪ Imatinib (nur für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR Fusionsgen)</li> </ul> unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br>FIP1L1-PDGFR: FIP1-like1-platelet-derived growth factor receptor $\alpha$ ; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss |   |   |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2017 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Midostaurin festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

## **I 2 Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Midostaurin

| Indikation   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>   |
|--|---|
| erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose, systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie oder Mastzelleukämie   | patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> unter Auswahl <sup>c</sup> von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Avapritinib (nur für Personen nach mindestens einer systemischen Vortherapie und mit Thrombozytenzahlen <math>\geq 50 \times 10^9/L</math>),</li> <li>▪ Cladribin<sup>d</sup> und</li> <li>▪ Imatinib<sup>d</sup> (nur für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR Fusionsgen)</li> </ul> unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird laut G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist und eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Midostaurin nicht infrage kommt. Es wird laut G-BA davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten mit systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie, sofern angezeigt, eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Therapie gegen die assoziierte hämatologische Neoplasie durchgeführt wird. Laut G-BA wird erwartet, dass den Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen auch bei Gabe einer zytoreduktiven Therapie sofern notwendig eine adäquate Therapie zur Linderung der mediatorbedingten Symptome zur Verfügung steht, welche je nach Symptomatik den Einsatz von H1- und H2-Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure, Kortikosteroiden, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonaten und anderen Wirkstoffen umfassen kann.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird laut G-BA erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>d. Die folgenden in der vorliegenden Leitlinie der NCCN empfohlenen Wirkstoffe sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen: Cladribin, und Imatinib. Cladribin stellt laut G-BA evidenzbasiert eine relevante Therapieoption für Patientinnen und Patienten dar, wenn beispielsweise eine schnelle Reduktion der Krankheitslast erforderlich ist. Imatinib ist evidenzbasiert für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR Fusionsgen gemäß G-BA eine relevante Therapieoption.</p> <p>FIP1L1-PDGFR: FIP1-like1-platelet-derived growth factor receptor <math>\alpha</math>; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; H1-Rezeptor: Histamin-1-Rezeptor; H2-Rezeptor: Histamin-2-Rezeptor; NCCN: National Comprehensive Cancer Network;</p> |   |

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie 2 Wochen nach Einreichung des Dossiers durch den pU (14.11.2023) am 28.11.2023 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. Die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie vom 21.12.2022 umfasste zusätzlich zu den in Tabelle 4 genannten Wirkstoffen auch Best Supportive Care (BSC) als geeignete

Therapieoption, die im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie zu berücksichtigen gewesen wäre.

Die Angaben des pU im Dossier beziehen sich auf die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie vom 21.12.2022. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz, da der pU für keine der genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien geeignete Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens vorlegt (siehe Kapitel I 3). Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 28.11.2023.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Midostaurin (Stand zum 16.08.2023)
- bibliografische Recherche zu Midostaurin (letzte Suche am 16.08.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Midostaurin (letzte Suche am 22.08.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Midostaurin (letzte Suche am 22.08.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Midostaurin (letzte Suche am 30.11.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A.

#### Direkter Vergleich

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Midostaurin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

#### Weitere Untersuchungen

Der pU identifiziert keine RCT, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Daher führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Midostaurin durch. Der pU identifiziert die beiden 1-armigen Studien CPKC412D2201 [2-4] (im Folgenden als D2201 bezeichnet) und CPKC412A2213 [5] (im Folgenden als A2213 bezeichnet), auf deren Basis die Zulassung von Midostaurin erfolgte. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Des Weiteren gibt der pU an, die nicht randomisierte retrospektive vergleichende Studie Lübke 2022 [6] ergänzend einzuschließen und darzustellen. In der Studie wird Midostaurin mit Cladribin bei Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL verglichen. Er zieht diese Studie ebenfalls zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Aus den Angaben in Modul 4B geht nicht hervor, auf welchem Weg der pU diese Studie identifiziert hat, bzw. ob diese über eine systematische Literaturrecherche identifiziert wurde. Es handelt sich bei der Studie um eine retrospektive Datenanalyse, ein Studientyp, den der pU in seinen Einschlusskriterien für nicht randomisierte Studien ausschließt.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten Daten aufgrund eines fehlenden bzw. nicht geeigneten Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind, um Aussagen zum Zusatznutzen von Midostaurin im vorliegenden Anwendungsgebiet zu treffen. Dies wird im Folgenden erläutert.

### **Vorgelegte Evidenz des pU**

In seine Bewertung schließt der pU zum einen die zulassungsbe gründenden Studien D2201 und A2213 ein, zum anderen die nicht randomisierte retrospektive vergleichende Studie Lübke 2022.

#### ***1-armige Studien D2201 und A2213***

Bei den Studien D2201 und A2213 handelt es sich um 1-armige Phase-II-Studien mit Midostaurin.

In der Studie D2201 wurden Patientinnen und Patienten mit ASM oder MCL (mit oder ohne AHN) eingeschlossen, die die Diagnosekriterien gemäß WHO erfüllten und zusätzlich mindestens 1 messbares C-Finding (für fortgeschrittene SM typische Organschäden, z. B. Zytopenien, Hypalbuminämie, portale Hypertonie, Malabsorption [7]) aufwiesen [8,9]. Patienten mit MCL mussten zudem mindestens 20 % unreife Mastzellen im Knochenmarkspirat aufweisen. Bei Patientinnen und Patienten mit AHN durfte diese Komponente der Erkrankung nicht akut bzw. nicht lebensbedrohlich sein. Die insgesamt 116 Patientinnen und Patienten erhielten Midostaurin in einer Dosis von 100 mg 2-mal täglich, kontinuierlich in Zyklen von 28 Tagen bis zum Tod, bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht vertretbaren Toxizität. Diese Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation [10]. Das Ende der Studie sollte 5 Jahre nach der ersten Behandlung der letzten Patientin / des letzten Patienten erfolgen oder wenn alle Patientinnen und Patienten die Studienbehandlung abbrachen, je nachdem was zuerst eintrat. Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechr ate.

In der Studie A2213 wurden Patientinnen und Patienten mit histologisch dokumentierter ASM oder MCL (jeweils mit oder ohne AHN) eingeschlossen. C-Findings wurden bei Studieneinschluss nicht erhoben. Insgesamt 26 Patientinnen und Patienten wurden kontinuierlich für maximal 12 Zyklen zu je 28 Tagen mit Midostaurin in einer Dosis von 100 mg 2-mal täglich behandelt, konnten aber Midostaurin im Rahmen einer Extensionsphase auch darüber hinaus erhalten. Diese Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation [10]. Trat nach 2 Zyklen kein Therapieansprechen ein, wurde die Behandlung abgebrochen. Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechr ate.

Da die 1-armigen Studien D2201 und A2213 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ermöglichen, sind sie nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Midostaurin geeignet.

### ***Nicht randomisierte retrospektive vergleichende Studie Lübke 2022***

In der Publikation Lübke 2022 wird eine nicht randomisierte retrospektive vergleichende Studie beschrieben, die anhand von Daten aus dem Deutschen Register für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden insgesamt 139 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose (advSM), die zwischen 2003 und 2020 in das Register aufgenommen wurden. Unter den 139 Patientinnen und Patienten waren 22 Patientinnen und Patienten mit ASM (15,8 %), 92 mit SM-AHN (66,2 %) und 25 mit MCL (18,0 %). Die Diagnosestellung und Einordnung in jeweiligen Subtypen der Erkrankung erfolgte nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2017 [11]. Die Patientinnen und Patienten wurden entweder mit Midostaurin oder Cladribin behandelt, jeweils entweder als einzige Behandlung oder als sequenzielle Gabe dieser beiden Wirkstoffe. Die Dosierung von Midostaurin betrug 2-mal täglich 100 mg, was den Angaben in der Fachinformation entspricht [10]. Dabei wurden je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit Anpassungen vorgenommen, die jedoch in der Publikation nicht näher beschrieben werden. Cladribin wurde subkutan oder intravenös mit 0,14 mg/kg/Tag jeweils an Tag 1 bis 5 eines 28-tägigen Zyklus verabreicht. Die Therapiedauer der mit Cladribin therapierten Patientinnen und Patienten betrug im Median 3 Zyklen (Spanne: 1 bis 8 Zyklen). Dies entspricht den Angaben in der Leitlinie der DGHO [7]. Betrachtete Endpunkte waren u. a. Gesamtüberleben, leukämiefreies Überleben und ereignisfreies Überleben. Ausschließlich Midostaurin erhielten 63 (45,3 %), ausschließlich Cladribin 23 (16,5 %), Midostaurin gefolgt von Cladribin 30 (21,6 %) und Cladribin gefolgt von Midostaurin 23 (16,5 %) Patientinnen und Patienten. Der pU stützt seine Ableitung des Zusatznutzens auf die beiden Kohorten, die ausschließlich mit Midostaurin oder Cladribin behandelt wurden.

Die in Lübke 2022 beschriebene Registerstudie ist für die Ableitung eines Zusatznutzens von Midostaurin nicht geeignet. So wurden alle Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe ausschließlich mit Cladribin behandelt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie sieht jedoch eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Avapratinib, Cladribin und Imatinib vor. Aus den Angaben in Modul 4B und der Publikation Lübke 2022 geht nicht hervor, ob Cladribin für alle Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt. Zudem handelt es sich um einen nicht randomisierten Vergleich. In nicht randomisierten Studien ist die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet, daher müssen Gruppenunterschiede bei möglichen Confoundern, d. h. Faktoren, die sowohl mit der Behandlung als auch mit Endpunkten in Beziehung stehen und somit einen Behandlungseffekt verfälschen können, in der Effektschätzung berücksichtigt werden. Voraussetzung dafür ist

zunächst, dass relevante Confounder systematisch identifiziert werden. Anschließend muss sichergestellt werden, dass der verwendete Datensatz die notwendigen Angaben zu den identifizierten Confoundern enthält, damit für diese unter Verwendung geeigneter Verfahren (z. B. Propensity-Score-Matching) adjustiert werden kann.

Aus den Angaben in der Publikation Lübke 2022 geht nicht hervor, dass die zuvor beschriebenen Voraussetzungen in der Studie erfüllt sind. Es fehlen Angaben zur Identifikation sowie der Vollständigkeit der Confounder im verwendeten Datensatz. Für die Adjustierung wird in der Publikation Lübke 2022 sowie in Modul 4B lediglich beschrieben, dass eine Propensity-Score-Analyse mit den Variablen Alter, Hämoglobin, Thrombozyten und Vorliegen einer S/A/R-Mutation (Variablen des Mutation-Adjusted Risk Score [MARS] [12]) durchgeführt wurde, um Unterschiede in den demografischen und krankheitsbezogenen Merkmalen zwischen Patientinnen und Patienten, die Midostaurin und Cladribin erhielten, zu berücksichtigen. Die Identifikation und Vollständigkeit der Confounder sowie die durchgeführte Adjustierung für diese ist somit weder in Modul 4B noch in der Publikation Lübke 2022 derart beschrieben, dass die verschiedenen Schritte ausreichend nachvollzogen werden können. Auch legt der pU kein Protokoll für die Studie vor. Für den nicht randomisierten Vergleich in der Studie Lübke 2022 ist somit unklar, ob eine adäquate Methodik zur Herstellung einer Strukturgleichheit angewendet wurde. Daher werden die Ergebnisse zu den in Modul 4B berichteten Endpunkten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Ungeachtet des Vorgehens des pU liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

### *Zusammenfassung*

Der pU schließt zur Ableitung des Zusatznutzens von Midostaurin 2 1-armige Studien sowie eine nicht randomisierte retrospektive Analyse ein. Keine dieser Studien ist für die Nutzenbewertung geeignet. Insgesamt legt der pU somit keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.



#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin zur Behandlung von Erwachsenen mit ASM, SM-AHN oder MCL liegen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Midostaurin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>   | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose, systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie oder Mastzelleukämie                     | patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Avapritinib (nur für Personen nach mindestens einer systemischen Vortherapie und mit Thrombozytenzahlen <math>\geq 50 \times 10^9/L</math>),</li> <li>▪ Cladribin und</li> <li>▪ Imatinib (nur für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR Fusionsgen)</li> </ul> unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br>FIP1L1-PDGFR: FIP1-like1-platelet-derived growth factor receptor $\alpha$ ; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss |   |   |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Midostaurin einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2017 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Midostaurin festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* 2016; 374(26): 2530-2541. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513098>.
3. Hartmann K, Gotlib J, Akin C et al. Midostaurin improves quality of life and mediator-related symptoms in advanced systemic mastocytosis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2020; 146(2): 356-366.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.03.044>.
4. Jawhar M, Schwaab J, Naumann N et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *Blood* 2017; 130(2): 137-145. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-764423>.
5. DeAngelo DJ, George TI, Linder A 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): 470-478. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.234>.
6. Lubke J, Schwaab J, Naumann N et al. Superior Efficacy of Midostaurin Over Cladribine in Advanced Systemic Mastocytosis: A Registry-Based Analysis. *J Clin Oncol* 2022; 40(16): 1783-1794. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01849>.
7. Reiter A, Jawhar M, Balabanov S et al. Onkopedia Leitlinien - Mastozytose, systemische [online]. 2020. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html>.
8. Valent P, Horny HP, Escribano L et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25(7): 603-625.
9. Valent P, Akin C, Sperr WR et al. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leuk Res* 2003; 27(7): 635-641.
10. Novartis Pharma. Rydapt 25 mg Weichkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 19.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Horny HP, Akin C, Arber DA et al. Mastocytosis (mast cell disease). In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H und Thiele J (Hg.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer (World Health Organization classification of tumours), 2017; 62–69.

12. Jawhar M, Schwaab J, Alvarez-Twose I et al. MARS: Mutation-Adjusted Risk Score for Advanced Systemic Mastocytosis. J Clin Oncol 2019; 37(31): 2846-2856.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.19.00640>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Midostaurin*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

|  |
|--|
| <b>Suchstrategie</b>   |
| Midostaurin OR PKC-412 OR CGP-41251 OR CGP 41 251[other terms] |

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

|  |
|--|
| <b>Suchstrategie</b>   |
| Midostaurin* OR PKC412 OR PKC-412 OR "PKC 412" OR CGP41251 OR CGP-41251 OR "CGP 41251" OR CGP-41-251 OR "CGP 41 251" |

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

|   |
|---|
| <b>Suchstrategie</b>  |
| Midostaurin OR PKC412 OR PKC-412 OR PKC 412 OR CGP41251 OR CGP-41251 OR CGP 41251 OR CGP-41-251 OR CGP 41 251 |

## I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Der Fachinformation von Midostaurin sind folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu entnehmen:*

*Die Behandlung mit Rydapt sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Rydapt sollte zweimal täglich in Abständen von ungefähr zwölf Stunden eingenommen werden. Die Kapseln sollten zusammen mit Nahrung eingenommen werden. Prophylaktische Antiemetika sollten in Übereinstimmung mit der nationalen medizinischen Praxis und nach Verträglichkeit für den Patienten gegeben werden. Angaben zu Dosisanpassungen, versäumter Dosis und besonderen Patientengruppen können der Fachinformation entnommen werden.*

*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.*

*Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung hinsichtlich Neutropenie und Infektionen, Kardiale Dysfunktion, Lungentoxizität, Embryofetale Toxizität und Stillzeit, Kinder und Jugendliche, Schwere Nierenfunktionsstörung, Wechselwirkungen und sonstige Bestandteile sind in der Fachinformation beschrieben.*

*Die Anwendung von Midostaurin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Aufgrund möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen beim gestillten Neugeborenen/Kind sollte während der Behandlung und für mindestens vier Monate nach dem Ende der Behandlung mit Midostaurin nicht gestillt werden. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Midostaurin auf die Fertilität beim Menschen vor.*

*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.*

*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. Aus dem EPAR ergeben sich regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte als Bedingung für das Inverkehrbringen. Die im Risikomanagement-Plan beschriebenen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sind Bedingung für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**



## II Inhaltsverzeichnis

|   | Seite        |
|---|--------------|
| <b>II Tabellenverzeichnis.....</b>  | <b>II.3</b>  |
| <b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>  | <b>II.4</b>  |
| <b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) .....</b> | <b>II.5</b>  |
| <b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>  | <b>II.5</b>  |
| <b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>   | <b>II.5</b>  |
| <b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>   | <b>II.5</b>  |
| II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....  | II.5         |
| II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....   | II.7         |
| II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....  | II.8         |
| II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....   | II.9         |
| II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....  | II.9         |
| <b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) ...</b>   | <b>II.10</b> |
| <b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>  | <b>II.11</b> |
| <b>II 2.2 Verbrauch.....</b>  | <b>II.11</b> |
| <b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>   | <b>II.12</b> |
| <b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>  | <b>II.12</b> |
| <b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>   | <b>II.12</b> |
| <b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>   | <b>II.14</b> |
| <b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>  | <b>II.16</b> |
| <b>II 3 Literatur.....</b>  | <b>II.17</b> |

## II Tabellenverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....                                     | II.6         |
| Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....  | II.9         |
| Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr ..... | II.14        |

## II Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b>      | <b>Bedeutung</b>   |
|-----------------------|--|
| advSM                 | fortgeschrittene systemische Mastozytose                           |
| ASM                   | aggressive systemische Mastozytose                                 |
| BSC                   | Best Supportive Care   |
| DGHO                  | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie   |
| FIP1L1-PDGFR $\alpha$ | FIP1-like1-platelet-derived growth factor receptor $\alpha$        |
| G-BA                  | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| GKV                   | gesetzliche Krankenversicherung                                    |
| KIT                   | Rezeptor aus der Familie der Tyrosinkinasen                        |
| MCL                   | Mastzellleukämie   |
| NCCN                  | National Comprehensive Cancer Network                              |
| pU                    | pharmazeutischer Unternehmer                                       |
| SM-AHN                | systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie |

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

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

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die systemische Mastozytose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Midostaurin [1] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL). Der pU bezeichnet die oben genannte Zielpopulation im Dossier mit folgender Kurzform: fortgeschrittene systemische Mastozytose (advSM).

Seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist und eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Midostaurin nicht infrage kommt. Es wird ebenso davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten mit SM-AHN, sofern angezeigt, eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Therapie gegen die assoziierte hämatologische Neoplasie durchgeführt wird.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in wirksamen, langanhaltenden und gut verträglichen Therapien in der vorliegend betrachteten Indikation. Midostaurin sei der derzeit einzige für die zielgerichtete Erstlinientherapie zugelassene Wirkstoff im Anwendungsgebiet der advSM. Die ansonsten zur Behandlung der advSM bestehenden Therapieoptionen seien zudem weiterhin limitiert.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über 3 Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Schritt | Vorgehen des pU  | Prävalenz pro 100 000 Personen | Ergebnis (Patientenzahl) |
|---------|--|--------------------------------|--------------------------|
| 1       | Bevölkerungsstand in Deutschland im Jahr 2022                  | –                              | 84 358 845               |
|         | Anzahl der Patientinnen und Patienten mit advSM in Deutschland | 0,41–0,55                      | 341–458                  |
| 2       | Anzahl gesetzlich Versicherter im Jahr 2022                    | –                              | 73 629 888               |
|         | Anzahl der Patientinnen und Patienten mit advSM in der GKV     | 0,41–0,55                      | 298–400                  |

advSM: fortgeschrittene systemische Mastozytose; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### Schritt 1: Prävalenz der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose

Für die Prävalenz der advSM zieht der pU die Publikation von Cohen et al. (2014) [2] und eine weitere Publikation von Schwaab et al. (2020) [3] heran und bildet aus den in den beiden Publikationen berichteten Prävalenzangaben eine Spanne von 0,41 bis 0,55 pro 100 000 Personen. Die untere Grenze von 0,41 pro 100 000 Personen gewinnt der pU dabei aus der Summe der in Cohen et al. (2014) auf Grundlage von dänischen Registerdaten (Patientinnen und Patienten ab 15 Jahre) der Jahre von 1997 bis 2010 [2] berichteten jeweiligen Prävalenzen für die ASM (0,09 pro 100 000 Personen), SM-AHN (0,31 pro 100 000 Personen) und MCL (0,01 pro 100 000 Personen). Die obere Grenze entnimmt der pU der Publikation von Schwaab et al. (2020) [3], die Daten von Erwachsenen in spezialisierten Zentren in Deutschland der Jahre 2003 bis 2018 betrachtet. Der hier vom pU verwendete gewichtete Mittelwert von 0,55 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohnern basiert auf den Prävalenzen der advSM zweier deutscher Regionen (Aachen und der Großraum Rhein-Neckar) und zweier verschiedener Zeiträume (ab 2009 bzw. ab 2013).

Der pU überträgt die von ihm ermittelte Spanne von 0,41 bis 0,55 pro 100 000 Personen für die Prävalenz der advSM dann auf die Gesamtbevölkerung. Dazu multipliziert der pU die Spanne der Prävalenzangaben mit den Ergebnissen der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamtes auf Grundlage des Zensus 2011 für das Bezugsjahr 2022 (N = 84 358 845) [4]. Basierend auf diesen Daten weist der pU demnach eine Spanne von 341 bis 458 Patientinnen und Patienten mit advSM in Deutschland aus.

### Schritt 2: GKV-Zielpopulation

Der pU überträgt die von ihm ermittelte Spanne von 0,41 bis 0,55 pro 100 000 Personen für die Prävalenz der advSM abschließend auf die Anzahl an gesetzlich Versicherten im Jahr 2022 (N = 73 629 888 [Jahresdurchschnitt 2022]). Diese entnimmt er der Angabe der Monatsstatistik der GKV [5] und berechnet so eine Anzahl von 298 bis 400 Patientinnen und

Patienten mit advSM in der GKV-Zielpopulation. Der erwartete GKV-Anteil beträgt demnach 87,3 % (eigene Berechnung) [4,5].

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Grundlage der von ihm in Modul 3 B hierzu zitierten und in der Bewertung herangezogenen Quellen rechnerisch weitgehend nachvollziehbar, allerdings insgesamt als unsicher zu bewerten. Im Folgenden werden die maßgeblichen Gründe für die Bewertung erläutert.

#### ***Zur Untergrenze der Prävalenzspanne***

In der Publikation von Cohen et al. (2014) [2] finden sich Hinweise einerseits auf die mögliche Untererfassung von Patientinnen und Patienten mit systemischer Mastozytose und andererseits auf die Möglichkeit von Fehlklassifikationen aufgrund der Codierung in den Registern, insbesondere mit Blick auf die seltenen Subtypen wie ASM oder SM-AHN. Von der Autorengruppe wird vermutet, dass Patientinnen und Patienten mit einer aggressiven Variante (ASM, SM-AHN oder MCL) womöglich fälschlicherweise als Fälle indolenter systemischer Mastozytose klassifiziert wurden.

Demgegenüber zeigt sich eine geringe Überschätzung aufgrund dessen, dass der pU die auf über 15-jährige Patientinnen und Patienten bezogene Prävalenz pro 100 000 Personen auf die gesamte GKV-Population überträgt, obwohl die Prävalenz der advSM bei Kindern und Jugendlichen geringer ist als bei Erwachsenen [2].

Insgesamt ist die Untergrenze der Prävalenzspanne mit Unsicherheit behaftet.

#### ***Zur Obergrenze der Prävalenzspanne***

Die Obergrenze basiert auf den Daten zweier spezialisierter Zentren in Schwaab et al. (2020) [3] und es ist unsicher, inwiefern die Angaben auf die gesamte GKV-Population übertragbar sind. In der Publikation werden Hinweise gegeben, dass die Prävalenz im Umkreis spezialisierter Zentren höher ausfällt, gleichzeitig hat der pU aber einen gewichteten Mittelwert berechnet, der unter der Obergrenze aus der Publikation liegt [3]. Dies führt für die Obergrenze insgesamt ebenfalls zu einer Unsicherheit.

#### ***Zusätzlicher Aspekt***

Der G-BA hat im Rahmen der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die zusätzliche Vorgabe zur Zielpopulation gemacht, dass für die Patientinnen und Patienten eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist und eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Der pU berücksichtigt diese Einschränkung der Zielpopulation nicht. Es bleibt daher fraglich,

für welchen Anteil der Patientinnen und Patienten eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist und eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

### **Einordnung im Vergleich zu früheren Verfahren**

Für die Einordnung stehen einerseits das frühere Verfahren zu Midostaurin aus den Jahren 2017 bzw. 2018 und andererseits das Verfahren zu Avapritinib aus dem Jahr 2022 zur Verfügung [6-11].

Im Vergleich zum früheren Beschluss zu Midostaurin (ca. 20 bis 200 Patientinnen und Patienten) aus dem Jahr 2018 liegen die Patientenzahlen im aktuellen Dossier höher (298 bis 400 Patientinnen und Patienten). Dies ist neben der gestiegenen Anzahl versicherter Personen insbesondere auf die Annahme einer höheren Prävalenz der advSM zurückzuführen. Die Herleitung der Zielpopulation in dem früheren Verfahren zu Midostaurin [10] basiert auf internationalen Literaturangaben, die mittlerweile als teilweise veraltet gelten dürften [11]. Dabei wurde ebenfalls die Publikation von Cohen et al. (2014) [2] zur Schätzung der Prävalenz der advSM berücksichtigt. Das methodische Vorgehen zur Schätzung der Prävalenz der advSM auf Grundlage derselben Publikation [2] ist im vorliegenden Dossier allerdings geeigneter als im früheren Verfahren zu Midostaurin [10]. Zusätzlich wird im aktuellen Verfahren die Publikation von Schwaab et al. (2020) [3] berücksichtigt, die bislang noch nicht vorlag.

Im Abgleich mit dem Verfahren zu Avapritinib liegt die Anzahl aus dem vorliegenden Dossier (298 bis 400 Patientinnen und Patienten) innerhalb der Spanne, die im Beschluss zu Avapritinib ausgewiesen wurde (270 bis 680 Patientinnen und Patienten) [8]. Allerdings gibt es Unterschiede in der Definition der Zielpopulation: So ist Avapritinib für Erwachsene mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie zugelassen. Im Rahmen der Routinedatenanalyse, auf der die Herleitung der Patientenzahlen bei Avapritinib basiert, wurden diejenigen mit einer Behandlung mit einer systemischen Therapie sowie mit einer allogenen Stammzelltherapie oder einer Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark berücksichtigt. Für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Midostaurin infrage kommt, ist eine zytoreduktive Therapie angezeigt und eine Stammzelltransplantation kommt nicht infrage. Darüber hinaus ist anzumerken, dass die Berechnungen auf verschiedenen Datengrundlagen basieren (hier: Schätzung auf Basis unterschiedlicher Publikationen; im Verfahren zu Avapritinib: GKV-Routinedatenanalyse).

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Es liegen laut pU derzeit keine Daten vor, die eine ausreichend valide Abschätzung der erwarteten Änderungen hinsichtlich der Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre ermöglichen.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie  | Bezeichnung der Patientengruppe   | Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> | Kommentar   |
|--|---|--|---|
| Midostaurin  | erwachsene Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL <sup>b</sup> | 298 bis 400  | Die Angaben des pU sind unsicher. Maßgebliche Gründe hierfür sind:<br>- die der Prävalenzspanne zugrunde liegenden Studien sind mit Unsicherheit behaftet<br>- es ist unklar, für welchen Anteil der Patientinnen und Patienten eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist und eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommt |
| <p>a. Angaben des pU<br/>           b. Seitens des G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist und eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Midostaurin nicht infrage kommt. Es wird ebenso davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten mit SM-AHN, sofern angezeigt, eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Therapie gegen die assoziierte hämatologische Neoplasie durchgeführt wird.</p> <p>ASM: aggressive systemische Mastozytose; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mastzelleukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SM-AHN: systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie</p> |   |  |   |



## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

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

Der G BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Avapritinib (nur für Personen nach mindestens einer systemischen Vortherapie und mit Thrombozytenzahlen  $\geq 50 \times 10^9/l$ ),
- Cladribin und
- Imatinib (nur für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR Fusionsgen)<sup>1</sup>

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie.

Bei Cladribin und Imatinib handelt es sich um Wirkstoffe, die für die vorliegende Indikation nicht zugelassen sind [12-14]. Folglich sind in den Fachinformationen keine Behandlungsprotokolle für die vorliegende Indikation dargestellt. Der pU stützt sich daher für seine Kostenberechnung auf Therapieprotokolle aus den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur systemischen Mastozytose [15,16]. Zur besseren Einschätzung wurden, wenn vorhanden, die Fachinformationen der Wirkstoffe sowie nationale und internationale Leitlinien herangezogen und mit den Angaben des pU abgeglichen. Eine S3-Leitlinie liegt für die advSM derzeit nicht vor.

Für Cladribin berechnet er dabei Kosten unter Berücksichtigung sowohl einer subkutanen als auch einer intravenösen Anwendung.

Zusätzlich äußert sich der pU noch zu den Kosten von Best Supportive Care (BSC). Diese Angaben werden jedoch nicht kommentiert, weil BSC nicht Teil der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

---

<sup>1</sup> FIP1L1-PDGFR: FIP1-like1-platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$ ; KIT: Rezeptor aus der Familie der Tyrosinkinasen

## II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Midostaurin und Avapritinib entsprechen den Fachinformationen [1,17]. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Cladribin und Imatinib entsprechen den Therapieprotokollen aus den Empfehlungen der DGHO [15,16].

Midostaurin und Avapritinib werden für Patientinnen und Patienten mit advSM täglich verabreicht. Da in den Fachinformationen von Midostaurin und Avapritinib [1,17] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Imatinib wird ebenfalls täglich verabreicht (400 mg), der pU verweist auf die Therapieprotokolle der DGHO [15,16]. In der vorliegenden Bewertung wird rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Cladribin gibt der pU eine Behandlungsdauer von 5 Tagen pro Zyklus an 3 bis 6 Zyklen pro Jahr an (sowohl für die subkutane als auch die intravenöse Anwendung) und berechnet daraus die Anzahl von 15 bis 30 Behandlungstagen pro Jahr. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Cladribin decken sich mit den Empfehlungen der DGHO [15,16]. In internationalen Leitlinien, wie beispielsweise der National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie wird eine Spanne von 1 bis 9 Zyklen angegeben [18-20].

## II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Midostaurin und Avapritinib entsprechen den Fachinformationen [1,17]. Die Dosierungen von Midostaurin bzw. Avapritinib betragen 100 mg oral 2-mal täglich bzw. 200 mg 1-mal täglich.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Cladribin und Imatinib entsprechen den Therapieprotokollen aus den Empfehlungen der DGHO [15,16]. Die Dosierung von Imatinib beträgt darin 400 mg oral 1-mal täglich. Die genannte Dosierung von Cladribin, subkutan als auch intravenös verabreicht, richtet sich nach dem Körpergewicht (0,14 mg/kg Körpergewicht) [15,16]. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [21] in Höhe von 77,0 kg zugrunde. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 verfügbar [22]. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,7 kg. Dies hat jedoch vor dem Hintergrund der verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen in Verbindung mit dem Verwurf pro Behandlungstag keine Auswirkungen auf die vom pU berechnete Spannen der Arzneimittelkosten von Cladribin.

Für Imatinib wählt der pU eine Dosierung, die im Vergleich mit der Fachinformation [14] (400 bis 800 mg täglich) als auch mit der dem Therapieprotokoll der DGHO [15,16] zugrunde liegenden Studie von Druker et al. (2001) [23] (300 bis 1000 mg täglich) im unteren Bereich liegt.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Midostaurin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2023 wieder.

Bei Cladribin subkutan steht eine wirtschaftlichere Packungsgröße (5 Durchstechflaschen à 5 ml Lösung) zur Verfügung als vom pU angesetzt.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Midostaurin veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Gemäß der Fachinformation sollten jedoch prophylaktische Antiemetika in Übereinstimmung mit der nationalen medizinischen Praxis und nach Verträglichkeit für die Patientinnen und Patienten verabreicht werden und eine regelmäßige Überwachung weißer Blutkörperchen erfolgen [1].

Auch für Avapritinib, Cladribin und Imatinib veranschlagt der pU ebenfalls keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. In der Fachinformation von Avapritinib wird darauf hingewiesen, dass das große Blutbild, einschließlich Thrombozyten und Gerinnungsparameter, überwacht werden müssen [17]. Für Cladribin und Imatinib ist unklar, ob in den Fachinformationen [12-14] genannte zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das betroffene (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.

Für Cladribin (intravenös gegeben) berücksichtigt der pU Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [24,25].

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Midostaurin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 376 204,46 €. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist plausibel. Es fallen jedoch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU ermittelt für Avapritinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 224 614,31 €. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angabe zu den

Arzneimittelkosten ist plausibel. Es fallen jedoch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU ermittelt für Cladribin subkutan Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 11 212,20 € bis 22 424,40 €. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben sind – unter der Annahme des vom pU angesetzten Behandlungsprotokolls – überschätzt, weil für Cladribin subkutan eine wirtschaftlichere Packungsgröße zu Verfügung steht. Der pU ermittelt für Cladribin intravenös Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 15 961,20 € bis 31 922,40 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind – unter der Annahme des vom pU angesetzten Behandlungsprotokolls – plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen. Mit Bezug auf beide Darreichungsformen von Cladribin ist unklar, ob in den Fachinformationen [12,13] genannte zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das betroffene (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.

Der pU ermittelt für Imatinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 2006,04 €. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind – unter der Annahme des vom pU angesetzten Behandlungsprotokolls – plausibel. Es ist auch für Imatinib unklar, ob in der Fachinformation [14] genannte zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das betroffene (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe   | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup> | Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar  |
|--|---|--------------------------------------|---|--|---|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |   |                                      |   |  |   |  |
| Midostaurin  | erwachsene Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL <sup>b</sup> | 376 204,46                           | 0   | 0  | 376 204,46                              | Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen jedoch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |   |                                      |   |  |   |  |
| Patientenindividuelle Therapie <sup>c</sup> unter Auswahl von                    |   |                                      |   |  |   |  |
| ▪ Avapritinib <sup>d</sup>   | erwachsene Patientinnen und Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL <sup>b</sup> | 224 614,31                           | 0   | 0  | 224 614,31                              | Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen jedoch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.   |
| ▪ Cladribin <sup>e</sup><br>subkutan   |   | 11 212,20–<br>22 424,40              | 0   | 0  | 11 212,20–<br>22 424,40                 | Die Arzneimittelkosten zu Cladribin subkutan sind überschätzt, weil eine wirtschaftlichere Packungsgröße zur Verfügung steht. Die Arzneimittelkosten zu Cladribin intravenös und Imatinib sind unter der Annahme der vom pU angesetzten Behandlungsprotokolle plausibel.   |
| intravenös   |   | 14 461,20–<br>28 922,40              | 0   | 1500,00–<br>3000,00  | 15 961,20–<br>31 922,40                 |  |
| ▪ Imatinib <sup>e, f</sup>   |   | 2006,04                              | 0   | 0  | 2006,04                                 | Die Kosten gemäß Hilfstaxe zu Cladribin intravenös können je nach Höhe des Zuschlags je Zubereitung abweichen. Mit Blick auf die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ist sowohl bei Cladribin als auch Imatinib unklar, ob in den Fachinformationen [12-14] genannte zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das betroffene (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen. |

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie   | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup> | Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar |
|--|---------------------------------|--------------------------------------|---|--|---|-----------|
| <p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Seitens des G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist und eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Midostaurin nicht infrage kommt. Es wird ebenso davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten mit SM-AHN, sofern angezeigt, eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Therapie gegen die assoziierte hämatologische Neoplasie durchgeführt wird.</p> <p>c. unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie</p> <p>d. nur für Personen nach mindestens einer systemischen Vortherapie und mit Thrombozytenzahlen <math>\geq 50 \times 10^9/L</math></p> <p>e. Cladribin und Imatinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.</p> <p>f. nur für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR Fusionsgen</p> <p>ASM: Aggressive systemische Mastozytose; FIP1L1-PDGFR: FIP1-like1-platelet-derived growth factor receptor <math>\alpha</math>; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KIT: Rezeptor aus der Familie der Tyrosinkinasen; MCL: Mastzellleukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SM-AHN: systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie</p> |                                 |                                      |   |  |   |           |

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen. Eine belastbare Abschätzung des erwarteten Versorgungsanteils von Midostaurin sei derzeit aufgrund unterschiedlicher Einflussfaktoren und fehlender Daten nicht möglich.

Der pU beschreibt als Kontraindikation Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation [1] genannten sonstigen Bestandteile. Diese hat seiner Ansicht nach keinen relevanten Einfluss auf den Versorgungsanteil.

Zu Therapieabbrüchen zieht der pU Angaben aus der Zulassungsstudie CPKC412D2201 heran. Demnach waren dem pU zufolge nach 1 Jahr noch 49,2 % der Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Midostaurin.

Der pU gibt an, dass eine Therapie mit Midostaurin im vorliegend betrachteten Anwendungsgebiet ambulant erfolgt.

### II 3 Literatur

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

1. Novartis Pharma. Fachinformation Rydapt 25 mg Weichkapseln [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021748>.
2. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. Br J Haematol 2014; 166(4): 521-528. <https://doi.org/10.1111/bjh.12916>.
3. Schwaab J, Cabral do O Hartmann N, Naumann N et al. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice 2020; 8(9): 3121-3127.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.005>.
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011) [online]. 2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2022 [online]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2022\\_1\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf).
6. 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) [online]. 2018 [Zugriff: 12.01.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3279/2018-04-05\\_AM-RL-XII\\_Midostaurin\\_ASM\\_D-319\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3279/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_ASM_D-319_BAnz.pdf).
7. 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) [online]. 2018 [Zugriff: 19.01.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4918/2018-04-05\\_AM-RL-XII\\_Midostaurin\\_ASM\\_D-319\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4918/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_ASM_D-319_TrG.pdf).
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); Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: systemische Mastozytose, nach mind. 1 Vortherapie) [online]. 2022 [Zugriff: 12.01.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5616/2022-09-15\\_AM-RL-XII\\_Avapritinib\\_D-798\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5616/2022-09-15_AM-RL-XII_Avapritinib_D-798_BAnz.pdf).



9. 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) Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: systemische Mastozytose, nach mind. 1 Vortherapie) [online]. 2022 [Zugriff: 12.01.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8819/2022-09-15\\_AM-RL-XII\\_Avapritinib\\_D-798\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8819/2022-09-15_AM-RL-XII_Avapritinib_D-798_TrG.pdf).
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Midostaurin (neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie, fortgeschrittene systemische Mastozytose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 27.12.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g17-12\\_midostaurin\\_bewertung-35a-abs1-satz11-sgb-v.pdf](https://www.iqwig.de/download/g17-12_midostaurin_bewertung-35a-abs1-satz11-sgb-v.pdf).
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avapritinib (fortgeschrittene systemische Mastozytose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g22-10\\_avapritinib\\_bewertung-35a-abs1-satz11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g22-10_avapritinib_bewertung-35a-abs1-satz11-sgb-v_v1-0.pdf).
12. Atnahs Pharma. Gebrauchsinformation Leustatin 10 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022. URL: <https://www.apotheken-umschau.de/medikamente/beipackzettel/leustatin-10-mg10-ml-konzhersteinf-lsg-18046971.html?file=67a590d8ba16473a98f58167e6f180ad>.
13. Lipomed. Fachinformation LITAK 2 mg/ml Injektionslösung [online]. 2018. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008407>.
14. T. A. D. Pharma. Fachinformation Imanivec 400 mg Filmtabletten [online]. 2019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021496>.
15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien - Mastozytose, systemische - Therapieprotokolle [online]. 2020. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/mastozytose-systemische-therapieprotokolle/@@guideline/html/index.html>.
16. Reiter A, Jawhar M, Balabanov S et al. Onkopedia Leitlinien - Mastozytose, systemische [online]. 2020. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html>.
17. Blueprint Medicines. Fachinformation AYVAKYT 25 mg/ -50 mg/ -100 mg/ -200 mg/ -300 mg Filmtabletten [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023163>.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Systemic Mastocytosis; Version 1.2024 [online]. 2023 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mastocytosis.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mastocytosis.pdf).

19. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH et al. Cyto-reductive 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): 790-794. <https://doi.org/10.1002/ajh.21561>.
20. Barete S, Lortholary O, Damaj G et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood* 2015; 126(8): 1009-1016. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-614743>.
21. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 27.12.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?blob=publicationFile>.
22. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
23. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344(14): 1038-1042. <https://doi.org/10.1056/nejm200104053441402>.
24. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).
25. 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).