

Midostaurin (akute myeloische Leukämie)

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 middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-110

Version: 1.0

Stand: 09.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1721

DOI: 10.60584/A23-110

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Midostaurin (akute myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.11.2023

Interne Projektnummer

A23-110

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-110>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Midostaurin (akute myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-110>.

Schlagwörter

Midostaurin, Leukämie – Myeloische – Akute, Nutzenbewertung, NCT00651261

Keywords

Midostaurin, Leukemia – Myeloid – Acute, Benefit Assessment, NCT00651261

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alina Reese
- Benjamin Becker
- Tobias Effertz
- Claudia Kapp
- Florina Michaela Kerekes
- Philip Kranz
- Regine Potthast
- Kristina Schaubert

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Midostaurin wird angewendet bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FMS-like-Tyrosine-Kinase(FLT3)-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Midostaurin-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten in kompletter Remission.

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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).

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

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, 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.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.15
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.18
I 3.1 Darstellung und Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	I.19
I 3.1.1 Studie RATIFY.....	I.19
I 3.1.2 Studie A2220.....	I.28
I 3.1.3 Studie AMLSG 16-10.....	I.29
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.32
I 5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	I.33
I 6 Literatur.....	I.35
I Anhang A Suchstrategien.....	I.37
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.38

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Midostaurin	I.7
Tabelle 3: Midostaurin– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Midostaurin	I.16
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Midostaurin vs. Placebo	I.20
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Midostaurin vs. Placebo	I.22
Tabelle 7: Midostaurin– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.33

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Studiendesign der Studie RATIFY.....	I.25

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	akute myeloische Leukämie
FLT	FMS-like Tyrosine Kinase (FMS-artige Tyrosinkinase)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITD	interne Tandemduplikation
JALSG	Japan Adult Leukemia Study Group
KOF	Körperoberfläche
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKD	Tyrosinkinasedomäne

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 in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion, mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten in kompletter Remission angewendet im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FMS-like-Tyrosine-Kinase (FLT3)-Mutation aufweisen.

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 ^a
Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine Mutation von FLT3 aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Midostaurin-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten in kompletter Remission	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Induktionstherapie^b: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin oder Idarubicin oder Mitoxantron oder ▫ Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) (nur für Personen mit t-AML oder AML-MRC) ▪ gefolgt von einer Konsolidierungstherapie^c: <ul style="list-style-type: none"> ▫ eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin [liposomale Formulierung]^d) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten ▪ gefolgt von einer Erhaltungstherapie^c: <ul style="list-style-type: none"> ▫ eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Azacitidin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist) ▫ Sorafenib (nur für Personen mit FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) ▫ beobachtendes Abwarten (nur für Personen ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Zur Induktionstherapie: Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Gemäß G-BA stellen dabei einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>c. Zur Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie: Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass der Studienärztin / 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. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie bezogen auf die Therapiephasen der Konsolidierung und Erhaltung vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>d. Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) kommt gemäß Fachinformation als Konsolidierungstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie nur in Betracht, sofern die Patientinnen und Patienten bereits im Rahmen der Induktionstherapie Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) erhalten haben.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; AML-MRC: AML mit myelodysplastischen Veränderungen; FLT: FMS-like Tyrosine Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITD: interne Tandemduplikation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; t-AML: therapiebedingte AML</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. Im Vergleich zur ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 20.12.2022 wurden die Therapieoptionen in der Erhaltungstherapie durch die Aufnahme der Wirkstoffe Azacitidin und Sorafenib sowie von beobachtendem Abwarten konkretisiert.

Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen. Die Angaben des pU im Dossier beziehen sich entsprechend auf die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist dies ohne Konsequenz, da der pU für keine der genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien geeignete Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vorlegt.

Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung wurde keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Midostaurin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die beiden RCTs CPKC412A2301 (nachfolgend als Studie RATIFY bezeichnet) und CPKC415A2220 (nachfolgend als Studie A2220 bezeichnet). Die Studie RATIFY stellt aus Sicht des pU eine relevante Studie zur Ableitung des Zusatznutzens dar.

Als weitere Untersuchung stellt der pU zudem ergänzend die Ergebnisse der 1-armigen Studie CPKC412ADE02T (nachfolgend als Studie AMLSG 16-10 bezeichnet) im Vergleich mit einer Kontrollkohorte dar. Er legt zusätzlich einen adjustierten Vergleich der 1-armigen Studie AMLSG 16-10 mit dem Vergleichsarm der Studie RATIFY vor.

Zusammenfassend sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Midostaurin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Im Folgenden werden die Studien beschrieben und die Nichteignung begründet.

Vom pU vorgelegte Studie RATIFY

Die Studie RATIFY ist eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Midostaurin mit Placebo. Midostaurin bzw. Placebo wurde jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion, mit einer Chemotherapie mit hochdosiertem Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie eingesetzt.

Eingeschlossen wurden Erwachsene unter 60 Jahren mit einer diagnostizierten AML und einer dokumentierten FLT3-Mutation. Eine AML war als ein Anteil von mindestens 20 % Blasten im Knochenmark definiert. Teilnehmen konnten Patientinnen und Patienten mit einer internen Tandemduplikation (ITD) oder einer Punktmutation in der Tyrosinkinasedomäne (TKD) des FLT3-Gens.

In die Studie RATIFY wurden insgesamt 717 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Midostaurin (N = 360) oder Placebo (N = 357) zugeteilt.

Die Studienbehandlung war in die Phasen einer Induktion, einer Konsolidierung und einer Erhaltung unterteilt. Als Induktionstherapie erhielten die Patientinnen und Patienten für 1 bis 2 Zyklen eine Behandlung mit Midostaurin bzw. Placebo in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin. Patientinnen und Patienten, die nach Abschluss der Induktionstherapie eine Komplettremission erreichten, gingen in die nächste Therapiephase über und erhielten eine Konsolidierungstherapie. Die Konsolidierungstherapie bestand insgesamt aus 4 Zyklen Behandlung mit Midostaurin bzw. Placebo in Kombination mit Cytarabin. Befanden sich die Patientinnen und Patienten nach Abschluss der Konsolidierungstherapie weiterhin in einer Komplettremission, erhielten sie über 12 Zyklen eine Erhaltungstherapie mit Midostaurin bzw. Placebo.

In der RATIFY-Studie war es den Prüferinnen und Prüfern nicht grundsätzlich untersagt Patientinnen und Patienten, die eine Komplettremission erreicht hatten, mit einer Stammzelltransplantation zu behandeln. Eine Stammzelltransplantation war jedoch nicht explizit Teil der Studienbehandlung.

Die Behandlung mit Midostaurin erfolgte im Interventionsarm gemäß den Vorgaben in der Fachinformation. Dagegen weicht das Dosierungsschema von Daunorubicin von der in der Fachinformation für ein 1-tägiges Intervall vorgegebenen Dosis von 20 bis 40 mg/m² KOF ab. Die Dosierung von Cytarabin während der Induktions- und Konsolidierungstherapie entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Insgesamt hat die abweichende Dosierung von Daunorubicin und Cytarabin keine Auswirkung auf die vorliegende Nutzenbewertung, da die Studie aus anderen Gründen nicht relevant ist. Der primäre Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie RATIFY nicht umgesetzt

In der vom pU vorgelegten Studie RATIFY ist die zweckmäßige Vergleichstherapie insbesondere in der Erhaltungstherapie nicht umgesetzt, da keine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Azacitidin, Sorafenib und beobachtendem Abwarten erfolgt ist. Auch die Konsolidierungstherapie war nicht explizit auf eine patientenindividuelle Therapie

ausgelegt und es bleibt aufgrund fehlender Angaben unklar, ob die Patientinnen und Patienten entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden. Insgesamt ist die Studie RATIFY daher für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht geeignet.

Vom pU vorgelegte Studie A2220

Die Studie A2220 besteht aus 2 Teilen. In den randomisierte, doppelblinden 2. Teil wurden 62 erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML und einer FLT3-Mutation eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Midostaurin (N = 30) oder Placebo (N = 32) randomisiert. Der 2. Teil der Studie war analog zur Studie RATIFY in die 3 Phasen Induktion, Konsolidierung und Erhaltung unterteilt. Das eingesetzte Therapieschema entsprach in beiden Behandlungsarmen demjenigen, das in der Studie RATIFY zum Einsatz kam. Für Patientinnen und Patienten, die in Japan in die Studie eingeschlossen wurden, stand zusätzlich alternativ das Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-Schema zur Wahl, das nach Angaben in den Studienunterlagen den Therapiestandard in Japan darstellt.

Das JALSG-Schema gleicht dem in der RATIFY-Studie eingesetzten Therapieschema im Hinblick auf die eingesetzten Wirkstoffe in den einzelnen Therapiephasen sowie der Zyklenzahl.

Eine Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie war in der Studie A2220 nicht explizit vorgesehen, konnte aber im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers eingesetzt werden. Die Studienmedikation wurde vor einer Stammzelltransplantation abgesetzt und durfte im Anschluss nicht wieder aufgenommen werden. Die Patientinnen und Patienten verblieben in der Studie und wurden nachbeobachtet.

Primärer Endpunkt der Studie ist das ereignisfreie Überleben.

Bewertung der vom pU vorgelegten Studie A2220

In der Studie A2220 ist die zweckmäßige Vergleichstherapie – analog zur Studie RATIFY – nicht umgesetzt. Die Patientinnen und Patienten erhielten als Vergleichstherapie das gleiche bzw. ein ähnliches Therapieschema wie in der Studie RATIFY. Die Studie A2220 ist daher zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet.

Vom pU vorgelegte Studie AMLSG 16-10

Bei der Studie AMLSG 16-10 handelt es sich um eine 1-armige -Studie mit Midostaurin, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-ITD-Mutation und diagnostizierter AML, AML-verwandter myeloischer Vorläufer-Neoplasie oder akuter Leukämie mit unklarer Linienzugehörigkeit eingeschlossen wurden.

In die Studie wurden 440 Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 70 Jahren eingeschlossen, sofern eine intensive Chemotherapie für sie geeignet war. Die Patientinnen

und Patienten erhielten 1 bis 2 Zyklen Midostaurin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin als Induktionstherapie. Als Konsolidierungstherapie sollte prioritär eine allogene Stammzelltransplantation erfolgen. Patientinnen und Patienten, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht infrage kam, erhielten insgesamt 4 Zyklen Cytarabin als Konsolidierungstherapie. Nach der Konsolidierungstherapie war bei allen Patientinnen und Patienten eine 1-jährige Erhaltungstherapie mit Midostaurin vorgesehen.

Primärer Endpunkt der Studie ist das ereignisfreie Überleben.

Aufgrund des 1-armigen Designs der Studie AMLSG 16-10 wurden die Ergebnisse im Studienbericht zu dieser Studie mit einer externen Kontrollkohorte verglichen. Diese bestand aus 415 Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren mit neu diagnostizierter AML und einer FLT3-ITD, die in 5 Studien (zwischen 1993 und 2009 durchgeführt) eine intensive Chemotherapie erhalten hatten (AMLHD93, AMLHD98A, AMLHD98B, AMLSG 06-04 und AMLSG 07-04). Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in der Kontrollkohorte bestand gemäß den Angaben in Modul 4 A aus einer Induktionstherapie mit Idarubicin, Cytarabin und Etoposid (1 bis 3 Zyklen) gefolgt von einer hochdosierten Cytarabin-basierten Konsolidierungstherapie. Die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation lag im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes. Eine Erhaltungstherapie fand in den Studien für die Kontrollkohorte überwiegend nicht statt.

Bewertung der vom pU vorgelegten Studie AMLSG 16-10

Die Studie AMLSG 16-10 ist für die Ableitung eines Zusatznutzens von Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Die Gabe von Midostaurin als Erhaltungstherapie nach einer Stammzelltransplantation in der Studie AMLSG 16-10 entspricht nicht den Vorgaben in der Fachinformation. Gemäß der Zulassung wird Midostaurin ausschließlich nach einer Konsolidierung mit einer Hochdosis-Chemotherapie eingesetzt, jedoch nicht nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Auch der Einsatz von Midostaurin im Anschluss an eine Konsolidierungstherapie mit der reduzierten Cytarabin-Dosis (1 g/m² KOF alle 12 Stunden an den Tagen 1, 3 und 5), die in der Studie bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahren vorgesehen war, ist dementsprechend nicht von der Zulassung von Midostaurin umfasst (ausschließlich nach Konsolidierung mit Hochdosis-Chemotherapie).

Zudem bestand die Behandlung der Patientinnen und Patienten in der Kontrollkohorte gemäß den Angaben in Modul 4 A aus einer Induktionstherapie mit Idarubicin, Cytarabin und Etoposid (1 bis 3 Zyklen) gefolgt von einer hochdosierten Cytarabin-basierten Konsolidierungstherapie und entspricht somit nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch eine Erhaltungstherapie fand überwiegend nicht statt. Es ist zusätzlich anzumerken, dass für einen Vergleich von Studienergebnisse einer 1-armigen Studie mit den Ergebnissen einer Kontrollkohorte aus verschiedenen anderen Studien trotz Verwendung eines Propensity Scores auf der Grundlage von ausgewählten Confoundern als Schätzung für eine Gewichtung

die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist. Es fehlen ausführliche Angaben zum konkreten Vorgehen bspw. zur Confounder-Identifikation.

Insgesamt ist die Studie AMLSG 16-10 einschließlich des darin enthaltenen Propensity-Score-adjustierten Vergleichs mit einer Kontrollkohorte daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Der pU legt zusätzlich einen Vergleich der Studie AMLSG 16-10 mit dem Vergleichsarm der Studie RATIFY vor. Da der Einsatz von Midostaurin in der Studie AMLSG 16-10 nicht gemäß der Fachinformation erfolgte und die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie RATIFY nicht umgesetzt ist, ist dieser Vergleich nicht für die Nutzenbewertung relevant. Auf eine weitere Kommentierung wird daher verzichtet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, 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 (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine Mutation von FLT3 aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Midostaurin-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten in kompletter Remission</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eine Induktionstherapie^b: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin oder Idarubicin oder Mitoxantron oder ▫ Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) [nur für Personen mit t-AML oder AML-MRC] ▪ gefolgt von einer Konsolidierungstherapie^c: Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin [liposomale Formulierung]^d) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten. ▪ Gefolgt von einer Erhaltungstherapie^c: Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Azacitidin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist) ▫ Sorafenib (nur für Personen mit FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) ▫ beobachtendes Abwarten (nur für Personen ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus. 	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>

Tabelle 3: Midostaurin– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Zur Induktionstherapie: Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>c. Zur Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie: Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin / 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. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie bezogen auf die Therapiephasen der Konsolidierung und Erhaltung vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>d. Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) kommt gemäß Fachinformation als Konsolidierungstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie nur in Betracht, sofern die Patientinnen und Patienten bereits im Rahmen der Induktionstherapie Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) erhalten haben.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; AML-MRC: AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen; FLT: FMS-like Tyrosine Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITD: interne Tandemduplikation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; t-AML: therapiebedingte AML</p>		

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 beträchtlichen 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 in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion, mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließender Midostaurin-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei kompletter Remission im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FMS-like-Tyrosine-Kinase(FLT3)-Mutation aufweisen.

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 ^a
Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine Mutation von FLT3 aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Midostaurin-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten in kompletter Remission	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Induktionstherapie^b: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin oder Idarubicin oder Mitoxantron oder <ul style="list-style-type: none"> ▫ Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) (nur für Personen mit t-AML oder AML-MRC) ▪ gefolgt von einer Konsolidierungstherapie^c: <ul style="list-style-type: none"> ▫ eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin [liposomale Formulierung]^d) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten. ▪ gefolgt von einer Erhaltungstherapie^c: <ul style="list-style-type: none"> ▫ eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Azacitidin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist) ▫ Sorafenib (nur für Personen mit FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) ▫ beobachtendes Abwarten (nur für Personen ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Zur Induktionstherapie: Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Gemäß G-BA stellen dabei einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>c. Zur Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie: Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass der Studienärztin / 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. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie bezogen auf die Therapiephasen der Konsolidierung und Erhaltung vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>d. Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) kommt gemäß Fachinformation als Konsolidierungstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie nur in Betracht, sofern die Patientinnen und Patienten bereits im Rahmen der Induktionstherapie Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) erhalten haben.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; AML-MRC: AML mit myelodysplastischen Veränderungen; FLT: FMS-like Tyrosine Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITD: interne Tandemduplikation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; t-AML: therapiebedingte AML</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. Im Vergleich zur ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 20.12.2022 wurden die Therapieoptionen in der Erhaltungstherapie durch die Aufnahme der Wirkstoffe Azacitidin und Sorafenib sowie von beobachtendem Abwarten konkretisiert.

Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen. Die Angaben des pU im Dossier beziehen sich entsprechend auf die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist dies ohne Konsequenz, da der pU für keine der genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien geeignete Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vorlegt (siehe Abschnitt I 3.1).

Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

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 05.09.2023)
- 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 wurde keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Midostaurin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die beiden RCTs CPKC412A2301 (nachfolgend als Studie RATIFY bezeichnet [2]) und CPKC415A2220 (nachfolgend als Studie A2220 bezeichnet [3]). Die Studie RATIFY zieht der pU zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Die RCT A2220 führt der pU zwar in seinem Studienpool auf, berücksichtigt diese aber nicht bei der Ableitung eines Zusatznutzens. Dies begründet er damit, dass die relevante Patientenpopulation der Studie A2220 nur einen kleinen Teil (ca. 6 %) der Patientinnen und Patienten der Studien RATIFY und A2220 (insgesamt 779 Patientinnen und Patienten) ausmacht. Nach Einschätzung des pU ist daher kein relevanter Einfluss der Ergebnisse der Studie A2220 auf die Gesamtbeurteilung des Zusatznutzens von Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erwartbar. Zudem verweist der pU auf die kürzere mediane Beobachtungsdauer in der Studie A2220 (3 Jahre) im Vergleich zur Studie RATIFY (10 Jahre).

Das Vorgehen des pU bleibt ohne Konsequenz, da weder die Studie RATIFY noch die Studie A2220 einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt (siehe dazu weiter unten).

Weitere Untersuchungen

Als weitere Untersuchung stellt der pU ergänzend die Ergebnisse der 1-armigen Studie CPKC412ADE02T (nachfolgend als Studie AMLSG 16-10 bezeichnet) im Vergleich mit einer externen Kontrollkohorte unter Adjustierung für Confounder mittels Propensity-Score

Gewichtung dar [4]. Er legt zusätzlich einen adjustierten Vergleich der 1-armigen Studie AMLSG 16-10 mit dem Vergleichsarm der Studie RATIFY vor, um einen Vergleich mit einer aktuelleren externen Kontrollkohorte zu ermöglichen (Studien der externen Kontrollkohorte wurden im Zeitraum von 1993 bis 2009 durchgeführt). Der pU gibt an, die Studie AMLSG 16-10 ausschließlich zur Unterstützung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie RATIFY auf ältere Patientinnen und Patienten heranzuziehen. Zu einer Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder zur zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU in Modul 4 A keine Angaben, die Vollständigkeit des Studienpools ist somit unklar. Unabhängig davon sind die vom pU vorgelegten Daten aufgrund eines fehlenden bzw. nicht geeigneten Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht relevant. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit für die weiteren Untersuchungen wurde daher verzichtet.

Zusammenfassend sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Midostaurin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Im Folgenden werden die Studien beschrieben und die Nichteignung begründet.

I 3.1 Darstellung und Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

I 3.1.1 Studie RATIFY

Studiencharakteristika

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die Studie RATIFY.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Midostaurin vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
RATIFY	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (< 60 Jahre) mit diagnostizierter AML ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ dokumentierte FLT3-Mutation (ITD oder TKD)^c ▪ ≥ 20 % Blasten im Knochenmark ▪ keine vorangegangene Chemotherapie gegen Leukämie oder Myelodysplasie^d 	<p>Midostaurin (N = 360)^e</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Induktion</u>: Daunorubicin + Cytarabin + Midostaurin ▪ <u>Konsolidierung</u>: Cytarabin + Midostaurin ▪ <u>Erhaltung</u>: Midostaurin <p>Placebo (N = 357)^e</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Induktion</u>: Daunorubicin + Cytarabin + Placebo ▪ <u>Konsolidierung</u>: Cytarabin + Placebo ▪ <u>Erhaltung</u>: Placebo 	<p>Screening: k. A.</p> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Induktion</u>: 1-2 Zyklen^f ▪ <u>Konsolidierung</u>^{g, h}: 4 Zyklen ▪ <u>Erhaltung</u>^{h, i}: 12 Zyklen <p>Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis 10 Jahre nach Studieneinschluss</p>	<p>177 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, USA</p> <p>05/2008–03/2022</p> <p>Datenschnitte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 06/2012^j 2. 01.04.2015^k 3. 07.03.2016^l 4. 05.09.2016^m 5. 26.03.2022ⁿ 	<p>primär: Gesamtüberleben</p> <p>sekundär: Morbidität, UEs</p>

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Midostaurin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
						<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer akuten Promyelozytenleukämie, einer therapiebedingten AML nach einer vorangegangenen Strahlen- oder Chemotherapie einer anderen Krebserkrankung sowie mit einem Nachweis von AML-Blasten in der Rückenmarksflüssigkeit.</p> <p>c. nachgewiesen durch eine Analyse in einem im Protokoll festgelegten FLT3-Screeninglabor; definiert als Verhältnis von mutierten zu nicht mutierten FLT3-Allelen von $\geq 0,05$</p> <p>d. Ausnahmen: Notfall-Leukapherese, Notfallbehandlung bei Hyperleukozytose mit Hydroxycarbamid (≤ 5 Tage), kraniale Bestrahlungstherapie bei Leukostase des ZNS (nur eine Dosis) und Wachstumsfaktor/Zytokin-Unterstützung</p> <p>e. 5 vs. 3 Patientinnen und Patienten (Midostaurin- vs. Placeboarm) erhielten keine Behandlung</p> <p>f. Ein Zyklus umfasste 21 Tage. Patientinnen und Patienten mit einem Blastenanteil von $\geq 5\%$ im Knochenmarkaspirat (bei einer Zellularität von $> 20\%$) an Tag 21 nach Beginn der Studienbehandlung erhielten den 2. Zyklus im Rahmen der Induktionstherapie. Bei fehlendem Nachweis einer Komplettremission auch nach dem 2. Zyklus wurde die Studienbehandlung beendet und die Patientinnen und Patienten wurden in die Nachbeobachtungsphase für ausgewählte Endpunkte aufgenommen. Eine Komplettremission war definiert als ANC $\geq 1000/\mu\text{L}$, Thrombozyten $\geq 100,000/\mu\text{L}$, das Fehlen von Blasten sowie einer adäquaten Erythrozytenzahl (keine Erythrozyten-Transfusion erforderlich) im peripheren Blut. Gleichzeitig durfte das Knochenmarkaspirat $< 5\%$ Blasten sowie keine Auerstäbchen bei adäquater Zellularität enthalten und es durften keine extramedullären Manifestationen vorliegen. Eine Komplettremission lag ebenfalls vor, wenn die Thrombozytenzahl im peripheren Blut $< 100,000/\mu\text{L}$ betrug, aber alle anderen Kriterien erfüllt waren.</p> <p>g. Patientinnen und Patienten, die nach der Induktionstherapie eine Komplettremission erreichten, erhielten die Konsolidierungstherapie. Ein Zyklus dauerte 28 Tage.</p> <p>h. Abbruch der Studienbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv; Aufnahme in die Nachbeobachtungsphase.</p> <p>i. bei Fortbestehen einer Komplettremission (festgestellt im Knochenmarkaspirat und peripheren Blut) nach 4 Zyklen Konsolidierung. Jeder Zyklus der Erhaltungstherapie dauerte 28 Tage.</p> <p>j. präspezifizierte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben, nachdem 50 % der 509 erwarteten Ereignisse aufgetreten sind</p> <p>k. präspezifizierte Primäranalyse, die nach 509 Todesfällen geplant war und mit Amendment 10 des Studienprotokolls (15.06.2015) unabhängig von der Ereignisrate durchführt wurde</p> <p>l. nicht-präspezifizierter Datenschnitt für eine Publikation der Studienergebnisse im New England Journal of Medicine</p> <p>m. nicht-präspezifizierter Datenschnitt im Rahmen der Zulassung</p> <p>n. präspezifizierte supportive (finale) Analyse zum Gesamtüberleben, die 10 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin/des letzten Patienten oder nach 509 Todesfällen, geplant war</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; DS: Datenschnitt; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase; ITD: interne Tandemduplikation; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKD: Tyrosinkinase-Domäne; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Midostaurin vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
RATIFY	<p>Induktion: 1 bis 2 Zyklen^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Midostaurin oral 100 mg/Tag (2-mal täglich 50 mg) (Tag 8 bis 21 je Zyklus) + ▪ Cytarabin i. v. 200 mg/m² KOF/Tag (Tag 1 bis 7 je Zyklus) + ▪ Daunorubicin i. v. 60 mg/m² KOF/Tag (Tag 1 bis 3 je Zyklus) <p>Konsolidierung^b: 4 Zyklen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Midostaurin oral 100 mg/Tag (2-mal täglich 50 mg) (Tag 8 bis 21 je Zyklus) + ▪ Cytarabin i. v. 6 g/m² KOF/Tag (3 g/m² KOF alle 12 Stunden) (Tag 1, 3 und 5 je Zyklus) <p>Erhaltung^c: 12 Zyklen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Midostaurin oral 100 mg/Tag (2-mal täglich 50 mg) (Tag 1 bis 28 je Zyklus) 	<p>Induktion: 1 bis 2 Zyklen^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo oral 2x täglich (Tag 8 bis 21 je Zyklus) + ▪ Cytarabin i. v. 200 mg/m² KOF/Tag (Tag 1 bis 7 je Zyklus) + ▪ Daunorubicin i. v. 60 mg/m² KOF/Tag (Tag 1 bis 3 je Zyklus) <p>Konsolidierung^b: 4 Zyklen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo oral 2x täglich (Tag 8 bis 21 je Zyklus) + ▪ Cytarabin i. v. 6 g/m² KOF/Tag (3 g/m² KOF alle 12 Stunden) (Tag 1, 3 und 5 je Zyklus) <p>Erhaltung^c: 12 Zyklen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo oral 2x täglich (Tag 1 bis 28 je Zyklus)
	<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Midostaurin/Placebo: Dosisunterbrechung, -reduzierung und/oder -abbruch bei pulmonaler und kardialer Toxizität sowie bei anderer nicht-hämatologischer Toxizität (Grad 3 und 4) während Induktion, Konsolidierung und Erhaltung sowie in der Erhaltung zusätzlich bei Neutropenie Grad 4 (ANC < 0,5 × 10⁹/l) und anhaltender Toxizität (Grad 1 und 2) gemäß Fachinformation ▪ Daunorubicin: Reduzierung der Dosis bei Hepatotoxizität^d erlaubt ▪ Hochdosis-Cytarabin (Konsolidierung): Unterbrechung der Therapie mit Hochdosis-Cytarabin bei Vorliegen von Neurotoxizität ≥ Grad 2 für die Dauer des aktuellen Zyklus. Sofern sich die Neurotoxizität auf ≤ Grad 1 verringert, kann für den nächsten Zyklus eine Dosisanpassung auf 2 g/m² KOF erwogen werden. Bei einem erneuten Auftreten von Neurotoxizität ≥ Grad 2 soll die Therapie mit Hochdosis-Cytarabin permanent abgebrochen werden. 	

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Midostaurin vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> keine vorherige Chemotherapie für Leukämie oder Myelodysplasie^e <p>Stammzelltransplantation</p> <ul style="list-style-type: none"> es war nicht grundsätzlich untersagt bei Erreichen einer Komplettremission eine Stammzelltransplantation durchzuführen (nach einer Stammzelltransplantation erhalten Patientinnen und Patienten keine Studienmedikation) <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> supportive Therapie u. a. mit Blut, Blutprodukten, Antibiotika, Antiemetika^f und Allopurinol myeloische Wachstumsfaktoren, sofern sie gemäß ASCO-Leitlinien bei Patientinnen und Patienten mit Neutropenie mit prognostischen Faktoren für eine klinische Verschlechterung angewendet wurden; dazu zählen z. B. Pneumonie, Hypotonie, multiple Organdysfunktion oder eine Pilzinfektion Granulozyten-stimulierende-Faktoren wie Filgrastim, PEG-Filgrastim oder Sargramostim Epoetin oder Darbepoetin (Gabe nicht empfohlen) <p>Nicht erlaube Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> Aprepitant Hormone oder andere Chemotherapeutika mit Ausnahme der Anwendung von Steroiden bei Nebenniereninsuffizienz oder zur Behandlung oder Prävention von Überempfindlichkeit oder Transfusionsreaktionen sowie Hormonen bei nicht-AML-bezogenen Konditionen 	
	<p>a. Falls ein 2. Zyklus erforderlich war, sollte die Behandlung an Tag 24 nach 1. Gabe der Studienmedikation oder kurz danach begonnen werden.</p> <p>b. Ein Zyklus dauerte 4 Wochen und begann innerhalb von 2 Wochen nach Erreichen einer hämatologischen Regeneration (ANC \geq 1000/μl und Thrombozyten \geq 100,000/μl), jedoch frühestens 4 Wochen nach Beginn des vorherigen Zyklus.</p> <p>c. Beginn der Behandlung sobald nach Abschluss der Konsolidierung eine hämatologische Regeneration, definiert als ANC \geq 1000/μl und Thrombozytenzahl \geq 100,000/μl, vorlag. Frühestens jedoch 14 Tage nach Gabe der letzten Dosis der Konsolidierungstherapie. Vor Initiierung der Erhaltungstherapie mussten alle wesentlichen akuten Toxizitäten infolge der Konsolidierung auf < Grad 2 abgeklungen sein.</p> <p>d. Reduzierung der Dosierung um 25 % bei einem Gesamtbilirubin > 2 und \leq 3 mg/dl, um 50 % bei einem Wert > 3</p> <p>e. Ausnahmen waren Notfall-Leukapherese, Notfallbehandlung bei Hyperleukozytose mit Hydroxycarbamid für \leq 5 Tage, craniale Radiotherapie für Leukostase im zentralen Nervensystem sowie Wachstumsfaktor / Zytokin-Unterstützung</p> <p>f. einschließlich der kurzfristigen Anwendung von Glukokortikoiden, sofern die Patientin bzw. der Patient nicht immunsupprimiert war</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; ANC: absolute Neutrophilenzahl; ASCO: American Society of Clinical Oncology; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PEG: Polyethylenglykol; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

Die Studie RATIFY ist eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Midostaurin mit Placebo. Midostaurin bzw. Placebo wurde jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion, mit einer Chemotherapie mit hochdosiertem Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie eingesetzt.

Eingeschlossen wurden Erwachsene unter 60 Jahren mit einer diagnostizierten AML und einer dokumentierten FLT3-Mutation. Eine AML war als ein Anteil von mindestens 20 % Blasten im Knochenmark definiert. Teilnehmen konnten Patientinnen und Patienten mit einer internen Tandemduplikation (ITD) oder einer Punktmutation in der Tyrosinkinasedomäne (TKD) des FLT3-Gens. Eine weitere Voraussetzung war, dass die Patientinnen und Patienten keine vorangegangene Chemotherapie gegen Leukämie oder Myelodysplasie erhalten hatten. Eine Myelodysplasie in der Vergangenheit stellte jedoch nicht per se einen Ausschlussgrund dar (siehe Tabelle 5). Patientinnen und Patienten mit einer akuten Promyelozytenleukämie, einer therapiebedingten AML nach einer vorangegangenen Strahlen- oder Chemotherapie sowie mit einem Leukämiebefall des zentralen Nervensystems durften nicht an der Studie teilnehmen. Darüber hinaus enthält das Protokoll weitere Kriterien insbesondere zum Vorliegen von Komorbiditäten, die zwar keine expliziten Einschlusskriterien darstellen, aber bei der Entscheidung eine Patientin oder einen Patienten in die Studie einzuschließen von den Prüferinnen und Prüfern berücksichtigt werden sollten.

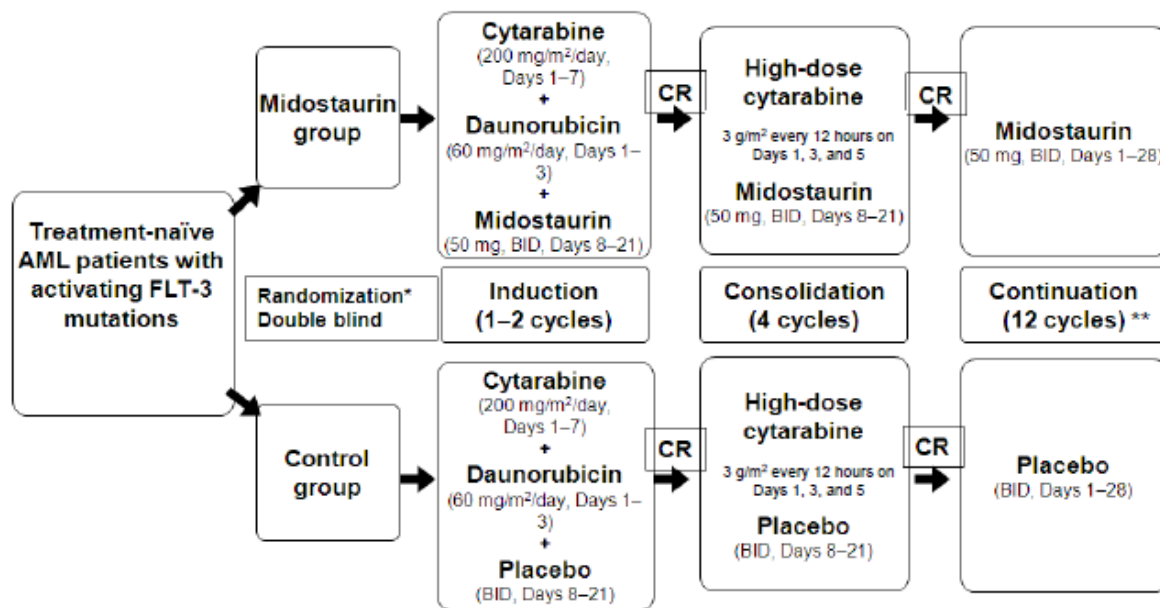
In die Studie RATIFY wurden insgesamt 717 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Midostaurin (N = 360) oder Placebo (N = 357) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem FLT3-Mutationsstatus (ITD mit einem Allelverhältnis von $< 0,7$ vs. ITD mit einem Allelverhältnis von $\geq 0,7$ vs. TKD).

Die Studienbehandlung war in die Phasen einer Induktion, einer Konsolidierung und einer Erhaltung unterteilt (siehe Abbildung 1). Als Induktionstherapie erhielten die Patientinnen und Patienten für 1 bis 2 Zyklen eine Behandlung mit Midostaurin bzw. Placebo in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin. Am Tag 21 wurde eine Knochenmarkpunktion vorgenommen, um über die Notwendigkeit eines 2. Zyklus zu entscheiden. Dieser war beim Vorhandensein von mindestens 5 % Blasten im Knochenmark (bei angemessener Zellularität [> 20 %]) indiziert. Bei Patientinnen und Patienten, die auch nach 2 Zyklen Induktionstherapie keine Komplettremission erreicht hatten, wurde die Studienbehandlung abgebrochen. Patientinnen und Patienten, die nach Abschluss der Induktionstherapie eine Komplettremission erreichten, gingen in die nächste Therapiephase über und erhielten eine Konsolidierungstherapie. Die Konsolidierungstherapie bestand insgesamt aus 4 Zyklen Behandlung mit Midostaurin bzw. Placebo in Kombination mit Cytarabin. Befanden sich die Patientinnen und Patienten nach Abschluss der Konsolidierungstherapie weiterhin in einer Komplettremission, erhielten sie über 12 Zyklen eine Erhaltungstherapie mit Midostaurin bzw. Placebo.

In der RATIFY-Studie war es den Prüferinnen und Prüfern nicht grundsätzlich untersagt Patientinnen und Patienten, die eine Komplettremission erreicht hatten, mit einer Stammzelltransplantation zu behandeln. Eine Stammzelltransplantation war jedoch nicht explizit Teil der Studienbehandlung (siehe dazu weiter unten). Die Behandlung mit

Midostaurin erfolgte im Interventionsarm gemäß den Vorgaben in der Fachinformation [5]. Dagegen weicht das Dosierungsschema von Daunorubicin von der in der Fachinformation für ein 1-tägiges Intervall vorgegebenen Dosis von 20 bis 40 mg/m² KOF ab [6]. Es ist allerdings anzumerken, dass in der Fachinformation beispielhaft Kombinationsschemata mit anderen Zytostatika aufgeführt sind, die teilweise höhere Dosierungen angeben. Jedoch bildet das in der Studie eingesetzte Dosierungsschema den leitlinienübergreifenden Konsens ab [7-9]. Die Dosierung von Cytarabin während der Induktions- und Konsolidierungstherapie entsprach den Vorgaben der Fachinformation [10]. Für die Konsolidierungstherapie empfehlen die Leitlinien jedoch mehrheitlich den Einsatz von intermediär-dosiertem Cytarabin [7-9]. Insgesamt hat die abweichende Dosierung von Daunorubicin und Cytarabin keine Konsequenz auf die vorliegende Nutzenbewertung, da die Studie aus anderen Gründen nicht relevant ist.

Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen. Der primäre Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.



AML = acute myeloid leukemia; bid = twice a day; CR = complete remission

* Central randomization within 3 strata: FLT3-TKD, FLT3-ITD with allelic ratio ≥ 0.7 ; FLT3-ITD with allelic ratio <0.7

** Up to 12 cycles

Abbildung 1: Studiendesign der Studie RATIFY

Bewertung der vom pU vorgelegten Studie RATIFY

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie RATIFY nicht umgesetzt

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie eine patientenindividuelle Therapie festgelegt. Zur Umsetzung einer

patientenindividuellen Therapie sollten der Prüferin bzw. dem Prüfer in einer Studie eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Kriterien ermöglicht (siehe Tabelle 4). In der Studie RATIFY ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Maßgeblich dafür ist, dass in der Studie während der Erhaltungstherapie keine patientenindividuelle Therapie erfolgte. Zudem ist auch für Konsolidierungstherapie fraglich, inwieweit diese eine patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Im Folgenden werden die Abweichungen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Therapiephasen der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie erläutert.

Konsolidierungstherapie

Gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie soll als Konsolidierungstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie und einer allogenen Stammzelltransplantation erfolgen. Die Therapieentscheidung soll dabei abhängig von der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten getroffen werden.

Das Design der Studie RATIFY war nicht auf eine patientenindividuelle Therapie als Konsolidierungstherapie gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie ausgelegt, sondern sah für alle Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie mit hochdosiertem Cytarabin vor (siehe Abbildung 1). Die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführte Option der allogenen Stammzelltransplantation war zwar nicht grundsätzlich untersagt, eine allogene Stammzelltransplantation war jedoch nicht explizit Teil der Studienbehandlung. Sofern eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt wurde, erhielten die Patientinnen und Patienten keine weitere Behandlung mit der Studienmedikation und wurden nur noch für einzelne Endpunkte nachbeobachtet. In den Studienunterlagen liegen keine Informationen zu den Entscheidungskriterien für oder gegen eine allogene Stammzelltransplantation vor. Vor dem Hintergrund des Studiendesigns ist unklar, ob in der Studie alle Patientinnen und Patienten, für die – wie in der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgegeben – in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität eine allogene Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie indiziert war, diese auch erhalten haben.

Konkrete Angaben dazu, wie hoch der Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten in der Studie ist, die eine allogene Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie erhalten haben, liegen nicht vor. Eine Annäherung ist anhand von Auswertungen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 60 Tagen nach Randomisierung eine Komplettremission erreicht hatten und bei Fortbestehen der 1. Komplettremission im

weiteren Studienverlauf (nicht auf die Konsolidierungstherapie beschränkt) eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben, möglich. Von diesen erhielten im Placeboarm 60 (28,6 %, bezogen auf die Patientinnen und Patienten, die eine Konsolidierungstherapie erhielten) Patientinnen und Patienten eine allogene Stammzelltransplantation. Patientinnen und Patienten, bei denen erst nach Tag 60 seit der Randomisierung eine Komplettremission vorlag, konnten ebenfalls eine Stammzelltransplantation erhalten. Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten dies betraf, liegen jedoch nicht vor.

Erhaltungstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Azacitidin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist), Sorafenib (nur für Personen mit FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) und beobachtendem Abwarten (nur für Personen ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) als Erhaltungstherapie festgelegt. Die Therapieauswahl sollte unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus erfolgen. In der vom pU vorgelegten Studie RATIFY erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Placebobehandlung als Erhaltungstherapie. Die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführten Optionen der patientenindividuellen Therapie Azacitidin und Sorafenib standen in der Studie nicht zur Verfügung.

Die in der Studie RATIFY durchgeführte Erhaltungstherapie mit Placebo und regelmäßigen Studienvsiten im Vergleichsarm stellt eine hinreichende Annäherung an beobachtendes Abwarten gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Diese Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt ausschließlich für Personen ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation eine Option dar. Von den 85 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die eine Erhaltungstherapie bekommen haben, hat gemäß den Vorgaben im Studienprotokoll jedoch keine / keiner eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Für die 85 Patientinnen und Patienten, die eine Erhaltungstherapie erhalten haben, wäre somit gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie potenziell eine Behandlung mit Azacitidin infrage gekommen, welche in der Studie RATIFY jedoch nicht eingesetzt wurde. Patientinnen und Patientinnen haben – wie oben beschrieben – nach einer allogenen Stammzelltransplantation keine weitere Studienmedikation erhalten. Angaben zur nachfolgenden Therapie nach allogener Stammzelltransplantation liegen für die Patientinnen und Patienten der Studie RATIFY nicht vor. Daher ist nicht abschätzbar, ob diese Patientinnen und Patienten entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachfolgend mit Sorafenib (bei Vorliegen einer FLT3-ITD-Mutation) und beobachtendem Abwarten (ohne Vorliegen einer FLT3-ITD-Mutation) behandelt wurden. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Studie RATIFY mit und ohne FLT3-ITD-Mutation, die eine allogene Stammzelltransplantation

erhalten haben (mindestens 60 Patientinnen und Patienten) und für die eine Erhaltungstherapie infrage gekommen wäre, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor.

Zusammenfassung

In der vom pU vorgelegten Studie RATIFY ist die zweckmäßige Vergleichstherapie insbesondere in der Erhaltungstherapie nicht umgesetzt, da keine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Azacitidin, Sorafenib und beobachtendem Abwarten erfolgt ist. Auch die Konsolidierungstherapie war nicht auf eine patientenindividuelle Therapie ausgelegt und es bleibt aufgrund fehlender Angaben unklar, ob die Patientinnen und Patienten entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden. Insgesamt ist die Studie RATIFY daher für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht geeignet.

I 3.1.2 Studie A2220

Studiendesign der Studie A2220

Die Studie A2220 besteht aus 2 Teilen. In dem offenen 1-armigen Teil 1 der Studie wurde das Risikoprofil und die Verträglichkeit von Midostaurin in Kombination mit Daunorubicin / Cytarabin in der Induktionsphase und hochdosiertem Cytarabin in der Konsolidierungsphase bei japanischen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML untersucht. Teil 1 der Studie ermöglicht keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wird daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Nach Abschluss von Teil 1 der Studie bzw. parallel dazu wurde die Studie in Japan mit einem randomisierten, doppelblinden Teil 2 fortgesetzt, wobei die Patientenrekrutierung auch in Ländern außerhalb Japans erfolgte. In den 2. Teil wurden 62 erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML und einer FLT3-Mutation eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Midostaurin (N = 30) oder Placebo (N = 32) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem eingesetzten Chemotherapieschema und dem FLT3-Mutationsstatus (ITD mit einem Allelverhältnis von $< 0,7$ vs. ITD mit einem Allelverhältnis von $\geq 0,7$ vs. TKD). Der 2. Teil der Studie war analog zur Studie RATIFY in die 3 Phasen Induktion, Konsolidierung und Erhaltung unterteilt. Das eingesetzte Therapieschema entsprach in beiden Behandlungsarmen demjenigen, das in der Studie RATIFY zum Einsatz kam (s. Tabelle 6). Für Patientinnen und Patienten, die in Japan in die Studie eingeschlossen wurden, stand zusätzlich alternativ das Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-Schema zur Wahl, das nach Angaben in den Studienunterlagen den Therapiestandard in Japan darstellt. Das JALSG-Schema gleicht dem in der RATIFY-Studie eingesetzten Therapieschema im Hinblick auf die eingesetzten Wirkstoffe in den einzelnen Therapiephasen sowie der Zyklenzahl. Mit Ausnahme von Midostaurin bzw. Placebo weichen Dosierung und/oder Intervall der weiteren Wirkstoffe jedoch ab. Eine Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie war in der Studie A2220 nicht explizit

vorgesehen, konnte aber im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes eingesetzt werden. Die Studienmedikation wurde vor einer Stammzelltransplantation abgesetzt und durfte im Anschluss nicht wieder aufgenommen werden. Die Patientinnen und Patienten verblieben in der Studie und wurden für ausgewählte Endpunkte nachbeobachtet.

Primärer Endpunkt der Studie ist das ereignisfreie Überleben.

Bewertung der vom pU vorgelegten Studie A2220

In der Studie A2220 ist die zweckmäßige Vergleichstherapie – analog zur Studie RATIFY – nicht umgesetzt. Die Patientinnen und Patienten erhielten als Vergleichstherapie das gleiche bzw. ein ähnliches Therapieschema wie in der Studie RATIFY. Entsprechend wurde auch in der Studie A2220 in der Erhaltungstherapie keine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Azacitidin, Sorafenib und beobachtendem Abwarten in der Erhaltungstherapie durchgeführt. Das Studiendesign war auch in der Konsolidierungsphase nicht auf eine patientenindividuelle Therapie ausgelegt, wobei neben der vorgesehenen Cytarabin-Chemotherapie die Durchführung einer Stammzelltransplantation grundsätzlich zulässig war. Im Midostaurinarm erhielten von 21 Patientinnen und Patienten, die nach der Induktionstherapie eine Komplettremission erreicht haben, 2 Patientinnen und Patienten (10 %) bei Fortbestehen der 1. Komplettremission im weiteren Studienverlauf (nicht auf die Konsolidierungstherapie beschränkt) eine allogene Stammzelltransplantation. Im Placeboarm war dies bei 3 von 25 Patientinnen und Patienten (12 %) der Fall. Beide in der Studie A2220 verwendeten Therapieschemata bilden die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie unzureichend ab (vgl. Abschnitt I 3.1.1). Die Studie A2220 ist daher zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet.

I 3.1.3 Studie AMLSG 16-10

Studiendesign der Studie AMLSG 16-10

Bei der Studie AMLSG 16-10 handelt es sich um eine 1-armige Studie mit Midostaurin, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-ITD-Mutation und diagnostizierter AML, AML-verwandter myeloischer Vorläufer-Neoplasie oder akuter Leukämie mit unklarer Linienzugehörigkeit eingeschlossen wurden. Voraussetzung für die Teilnahme war, dass zuvor noch keine Behandlung der Erkrankung mit einer Chemotherapie erfolgt war.

In die Studie wurden 440 Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 70 Jahren eingeschlossen, sofern eine intensive Chemotherapie für sie geeignet war. Die Patientinnen und Patienten erhielten 1 bis 2 Zyklen Midostaurin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin als Induktionstherapie. Als Konsolidierungstherapie sollte prioritär eine allogene Stammzelltransplantation erfolgen. Patientinnen und Patienten, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht infrage kam, erhielten insgesamt 4 Zyklen Cytarabin als

Konsolidierungstherapie. Nach der Konsolidierungstherapie war bei allen Patientinnen und Patienten eine 1-jährige Erhaltungstherapie mit Midostaurin vorgesehen.

Primärer Endpunkt der Studie war das ereignisfreie Überleben.

Aufgrund des 1-armigen Designs der Studie AMLSG 16-10 wurden die Ergebnisse im Studienbericht zu dieser Studie mit einer externen Kontrollkohorte verglichen. Diese bestand aus 415 Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren mit neu diagnostizierter AML und einer FLT3-ITD, die in 5 Studien (zwischen 1993 und 2009 durchgeführt) eine intensive Chemotherapie erhalten hatten (AMLHD93, AMLHD98A, AMLHD98B, AMLSG 06-04 und AMLSG 07-04 [11-15]). Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in der Kontrollkohorte bestand gemäß den Angaben in Modul 4 A aus einer Induktionstherapie mit Idarubicin, Cytarabin und Etoposid (1 bis 3 Zyklen) gefolgt von einer hochdosierten Cytarabin-basierten Konsolidierungstherapie. Die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation lag im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers. Eine Erhaltungstherapie fand in den Studien für die Kontrollkohorte überwiegend nicht statt.

Bewertung der vom pU vorgelegten Studie AMLSG 16-10

Die Studie AMLSG 16-10 ist für die Ableitung eines Zusatznutzens von Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den nachfolgend beschriebenen Gründen nicht geeignet.

Die Gabe von Midostaurin als Erhaltungstherapie nach einer Stammzelltransplantation in der Studie AMLSG 16-10 entspricht nicht den Vorgaben der Fachinformation [5]. Gemäß der Zulassung wird Midostaurin ausschließlich nach einer Konsolidierung mit einer Hochdosis-Chemotherapie, jedoch nicht nach einer allogenen Stammzelltransplantation eingesetzt. Auch der Einsatz von Midostaurin im Anschluss an eine Konsolidierungstherapie mit der reduzierten Cytarabin-Dosis (1 g/m² KOF alle 12 Stunden an den Tagen 1, 3 und 5), die in der Studie bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahren vorgesehen war, ist dementsprechend nicht von der Zulassung von Midostaurin umfasst (ausschließlich nach Konsolidierung mit Hochdosis-Chemotherapie).

Zudem bestand die Behandlung der Patientinnen und Patienten in der Kontrollkohorte gemäß den Angaben in Modul 4 A aus einer Induktionstherapie mit Idarubicin, Cytarabin und Etoposid (1 bis 3 Zyklen) gefolgt von einer hochdosierten Cytarabin-basierten Konsolidierungstherapie und entspricht somit nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine Erhaltungstherapie wurde in den Studien für die Kontrollkohorte überwiegend nicht durchgeführt.

Es ist zusätzlich anzumerken, dass für einen Vergleich von Studienergebnisse einer 1-armigen Studie mit den Ergebnissen einer Kontrollkohorte aus verschiedenen anderen Studien die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist.

Zwar ist in den Studienunterlagen beschrieben, dass Propensity Scores auf der Grundlage von ausgewählten Confoundern als Schätzung für eine Gewichtung verwendet wurden, um potenzielle Verzerrungen aufgrund struktureller Unterschiede zwischen den Patientenpopulation zu korrigieren. Ausführliche Angaben zum konkreten Vorgehen bspw. zur Confounder-Identifikation legt der pU in Modul 4 A jedoch nicht vor.

Insgesamt ist die Studie AMLSG 16-10 einschließlich des darin enthaltenen Propensity-Score-adjustierten Vergleichs mit einer Kontrollkohorte daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Vergleich der Studie AMLSG 16-10 mit Vergleichsarm der Studie RATIFY

Der pU legt zusätzlich einen Vergleich der Studie AMLSG 16-10 mit dem Vergleichsarm der Studie RATIFY vor. Da der Einsatz von Midostaurin in der Studie AMLSG 16-10 nicht gemäß der Fachinformation erfolgte und die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie RATIFY nicht umgesetzt ist, ist dieser Vergleich nicht für die Nutzenbewertung relevant. Auf eine weitere Kommentierung wird daher verzichtet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, die eine FLT3-Mutation ausweisen, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Midostaurin– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine Mutation von FLT3 aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Midostaurin-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten in kompletter Remission	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eine Induktionstherapie^b: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin oder Idarubicin oder Mitoxantron oder <ul style="list-style-type: none"> ▫ Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) [nur für Personen mit t-AML oder AML-MRC] ▪ gefolgt von einer Konsolidierungstherapie^c: Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin [liposomale Formulierung]^d) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten. ▪ Gefolgt von einer Erhaltungstherapie^c: Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Azacitidin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist) ▫ Sorafenib (nur für Personen mit FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) ▫ beobachtendes Abwarten (nur für Personen ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus. 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 7: Midostaurin– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Zur Induktionstherapie: Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>c. Zur Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie: Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin / 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. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie bezogen auf die Therapiephasen der Konsolidierung und Erhaltung vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>d. Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) kommt gemäß Fachinformation als Konsolidierungstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie nur in Betracht, sofern die Patientinnen und Patienten bereits im Rahmen der Induktionstherapie Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) erhalten haben.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; AML-MRC: AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen; FLT: FMS-like Tyrosine Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITD: interne Tandemduplikation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; t-AML: therapiebedingte AML</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen 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 beträchtlichen 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. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377(5): 454-464. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614359>.
3. Novartis Pharmaceuticals. A Study of Midostaurin Efficacy and Safety in Newly Diagnosed Patients With FLT3-mutated AML [online]. 2023 [Zugriff: 23.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03280030>.
4. Döhner H, Weber D, Krzykalla J et al. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications. *Blood advances* 2022; 6(18): 5345-5355. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007223>.
5. Novartis Pharma. Rydapt 25 mg Weichkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Pfizer. Daunoblastin [online]. 2023 [Zugriff: 05.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Röllig C, Ayuk FA, Braess J et al. Onkopedia Leitlinien - Akute Myeloische Leukämie (AML) [online]. 2023. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Acute Myeloid Leukemia; Version 4.2023 [online]. 2023. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
9. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140(12): 1345-1377. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>.
10. Accord Healthcare. Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 05.12.2023]. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2022-07/Accord_Fachinformation_Cytarabin.pdf.
11. Schlenk RF, Döhner K, Kneba M et al. Gene mutations and response to treatment with all-trans retinoic acid in elderly patients with acute myeloid leukemia. Results from the AMLSG Trial AML HD98B. *Haematologica* 2009; 94(1): 54-60. <https://doi.org/10.3324/haematol.13378>.

12. Schlenk RF, Döhner K, Mack S et al. Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trial AMLHD98A. *J Clin Oncol* 2010; 28(30): 4642-4648. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.6856>.

13. Schlenk RF, Lübbert M, Benner A et al. All-trans retinoic acid as adjunct to intensive treatment in younger adult patients with acute myeloid leukemia: results of the randomized AMLSG 07-04 study. *Ann Hematol* 2016; 95(12): 1931-1942. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2810-z>.

14. Schlenk RF, Benner A, Hartmann F et al. Risk-adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: results of the German multicenter AML HD93 treatment trial. *Leukemia* 2003; 17(8): 1521-1528. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403009>.

15. Tassara M, Döhner K, Brossart P et al. Valproic acid in combination with all-trans retinoic acid and intensive therapy for acute myeloid leukemia in older patients. *Blood* 2014; 123(26): 4027-4036. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-546283>.

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

Suchstrategie
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

Suchstrategie
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

Suchstrategie
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.

„Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie geeignet sind

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. Vor der Einnahme von Midostaurin muss für AML-Patienten eine FLT3-Mutation (als ITD oder in der TKD) mit einem validierten Test bestätigt 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, wurden 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 European Public Assessment Report (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
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.18
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.20
II 2.7 Versorgungsanteile	II.26
II 3 Literatur.....	II.27

II Tabellenverzeichnis

	Seite
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.11
Tabelle 3: Kosten der allogenen Stammzelltransplantation	II.17
Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.20

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
AML	akute myeloische Leukämie
AML-MRC	akute myeloische Leukämie mit myelodysplastischen Veränderungen
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELN	European LeukemiaNet
FLT3	FMS-like Tyrosine Kinase 3
FLT3-ITD	FMS-like Tyrosine Kinase 3 Internal Tandem Duplication
FLT3-TKD	FMS-like Tyrosine Kinase 3 Tyrosine Kinase Domain
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
KOF	Körperoberfläche
M2Q	mindestens 2 Quartale
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
STROSA	STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen
t-AML	therapiebedingte akute myeloische Leukämie
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der akuten myeloischen Leukämie (AML) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Midostaurin im vorliegenden Anwendungsgebiet angewendet bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML, die eine FMS-like-Tyrosine-Kinase-3(FLT3)-Mutation aufweisen. Dabei wird Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Midostaurin-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten in kompletter Remission eingesetzt.

Der pU weist auf die Eignung einer intensiven Chemotherapie für diese Patientinnen und Patienten als weiteres Kriterium der Zielpopulation hin.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt zum therapeutischen Bedarf aus, dass AML-Patientinnen und -Patienten mit FLT3-Mutation eine schlechtere Prognose des Krankheitsverlaufs als Patientinnen und Patienten ohne diese Mutation aufweisen. Für diese Hochrisikogruppe bestehe eine geringere Aussicht auf Komplettremission in der Induktionstherapiephase sowie ein erhöhtes Rezidivrisiko im weiteren Krankheitsverlauf.

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 mehrere Schritte, die in der folgenden Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Die vom pU vorgenommenen Berechnungsschritte orientieren sich an der Herleitung des Vorgängerdossiers zu Midostaurin im selben Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2017 [2], nutzen aber teilweise andere, aktuellere Datenquellen.

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	mittlere Inzidenz der AML in den Jahren 2015 bis 2019	–	5053
2	Anteil mit FLT3-Mutation	29,4	1486
3	Eignung einer intensiven Chemotherapie	56,7–80,47	842–1195
4	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,28	735–1038

AML: akute myeloische Leukämie; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Inzidenz der AML

Für die Ermittlung einer Inzidenz der AML entnimmt der pU der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) [3] die Anzahlen an Patientinnen und Patienten im Alter ab 15 Jahren mit neu diagnostizierter Leukämie für die Jahre 2015 bis 2019 (2015: 13 966 Personen, 2016: 13 582 Personen, 2017: 13 873 Personen, 2018: 12 387 Personen, 2019: 12 165 Personen). Aus den Fallzahlen dieser Jahre bildet der pU den arithmetischen Mittelwert (Ergebnis: 13 195 Personen mit neu diagnostizierter Leukämie).

Das RKI geht von einem Anteil von ca. 23 % für die AML an allen Leukämien (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]: C91.- bis C95.-) aus [4]. Diesen Anteil wendet der pU auf die durchschnittliche Inzidenz aller Leukämien der Jahre 2015 bis 2019 an (Ergebnis: 3035 Personen mit neu diagnostizierter AML).

Zusätzlich zieht der pU eine Analyse auf Basis von GKV-Routinedaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) heran. Dem pU zufolge enthält die für die Analyse herangezogene Stichprobe der Datenbank des InGef Informationen zu 4,8 Millionen Versicherten, die repräsentativ für die deutsche Bevölkerung in Bezug auf Alter und Geschlecht sei.

Als inzident an AML erkrankt zählten alle Personen, bei denen erstmalig im jeweiligen Betrachtungsjahr (Zeitraum: Jahre 2016 bis 2021) der Diagnosecode C92.0, C92.5, C93.0, C94.0 oder C94.2 gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder ambulante Diagnose codiert wurde und die diesen im jeweiligen Vorjahr noch nicht aufwiesen. Zusätzlich mussten ambulante Diagnosen in mindestens 2 Quartalen (M2Q) im selben Jahr codiert worden sein, wobei beide Diagnosen verschiedene ICD-10-GM-Codes (siehe oben) aufweisen konnten. Die Patientinnen und Patienten sollten außerdem am 01.01. des Diagnosejahres mindestens 18 Jahre alt und

durchgehend vom 01.01. des jeweiligen Vorjahres bis 31.12. bzw. bis zu einem evtl. Sterbedatum des jeweiligen Diagnosejahres versichert sein.

Aus den Fallzahlen der einzelnen Beobachtungsjahre 2016 bis 2021 ermittelt der pU zunächst die jeweiligen Inzidenzen pro 100 000 Personen je Kalenderjahr und rechnet diese mittels Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamtes [5] auf die deutsche Gesamtbevölkerung in den jeweiligen Kalenderjahren hoch. Anschließend berechnet der pU den arithmetischen Mittelwert über die Jahre 2017 bis 2021 (Ergebnis: 7071 Personen mit neu diagnostizierter AML).

Aus beiden Fallzahlen (3035 bzw. 7071 Personen) berechnet der pU den arithmetischen Mittelwert (Ergebnis: 5053 Personen mit neu diagnostizierter AML).

Schritt 2: Anteil mit FLT3-Mutation

Der pU setzt den Anteil der Erwachsenen mit AML und einer FLT3-Mutation aus 2 Anteilswerten zusammen: aus dem Anteil für interne Tandemduplikationen (FLT3-ITD) sowie aus dem Anteil derjenigen mit Punktmutationen im Aktivierungsloop der Tyrosinkinase-Domäne (FLT3-TKD). Der pU zieht für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation einen Wert von 29,4 % heran. Dieser wurde im Verfahren zu Gilteritinib aus dem Jahr 2019 [6] verwendet. Darin wurden Publikationen auf Basis einer unsystematischen Literaturrecherche aus Deutschland, Österreich und der Schweiz herangezogen. Informationen zum Anteil für FLT3-ITD lieferten 22 Publikationen aus den Jahren 2002 bis 2018 [6]. Auf dieser Grundlage wurde ein ungewichteter arithmetischer Mittelwert von 22,6 % ausgewiesen. Für FLT3-TKD-Mutationen wurde ein ungewichteter arithmetischer Mittelwert von 6,8 % angegeben – mit Bezug auf 13 Publikationen aus den Jahren 2002 bis 2018 [6]. Anschließend wurden die beiden Mittelwerte zum oben genannten Anteilswert von 29,4 % einer FLT3-Mutation bei Patientinnen und Patienten mit AML summiert. Der pU multipliziert ihn mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1. Es ergeben sich 1486 AML-Patientinnen und -Patienten mit FLT3-Mutation.

Schritt 3: Eignung einer intensiven Chemotherapie

Da Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit den Wirkstoffen Daunorubicin und Cytarabin angewendet wird [1], bestimmt der pU den Anteil an Patientinnen und Patienten, für die eine entsprechende intensive Chemotherapie geeignet ist.

Für die Obergrenze zieht der pU einen Anteilswert von 80,47 % heran. Dieser basiert auf einer Publikation von Nagel et al. aus dem Jahr 2017 [7]. Die Quelle berücksichtigt Daten von neu diagnostizierten Erwachsenen mit AML in Deutschland und Österreich aus der AML Study Group Biology and Outcome (AMLSSG-BiO) Registerstudie für den Zeitraum 2012 bis 2014. Von den 3213 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, für die Informationen über die Behandlungsstrategie vorlagen, erhielten 19,53 % eine nicht intensive Behandlung, bestehend

aus Azacitidin, Decitabin oder niedrig dosiertem Cytarabin. Der pU zieht den Komplementärwert als Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit AML, für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist, heran.

Für die Untergrenze berechnet der pU den Anteilswert im Rahmen der unter Schritt 1 vorgestellten GKV-Routinedatenanalyse des InGef. Hierzu wurden anhand des Operationen- und-Prozedurenschlüssel(OPS)-Codes 8-544 („Zytostatische Chemotherapie, Immuntherapie und antiretrovirale Therapie: Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie“) Patientinnen und Patienten aus der Gruppe der Personen mit einer stationär diagnostizierten AML aus Schritt 1 selektiert und ein Anteilswert durch Bezug zu allen stationär diagnostizierten AML-Patientinnen und -Patienten je Kalenderjahr gebildet.

Der pU bildet anschließend aus den Anteilswerten der Patientinnen und Patienten, die in den Jahren 2016 bis 2021 den oben genannten OPS-Code aufwiesen, den arithmetischen Mittelwert (56,7 %).

Für die Eignung einer intensiven Chemotherapie veranschlagt der pU die Spanne aus beiden Anteilswerten (56,7 % bis 80,47 %) und gibt somit eine Anzahl von 842 bis 1195 AML-Patientinnen und -Patienten mit FLT3-Mutation und Eignung einer intensiven Chemotherapie an.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,28 % [5,8] ermittelt der pU eine Anzahl von 735 bis 1038 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch größtenteils nachvollziehbar, aber aus methodischen Gründen ist die von ihm angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung werden nachstehend erläutert.

Zu Schritt 1: Inzidenz der AML

Das vom pU skizzierte Selektionsverfahren der InGef-Routinedatenanalyse führt zu Unsicherheit: Einerseits werden durch das M2Q-Kriterium mit Bezug auf das jeweilige Kalenderjahr Patientinnen und Patienten nicht erfasst, die ambulant erstdiagnostiziert wurden und deren 2. – die Krankheit verifizierende Diagnose – erst im Folgejahr gestellt wird. Auch ist unklar, inwieweit durch die verwendeten ICD-10-GM-Diagnosecodes Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, deren AML unter einem anderen Diagnosecode dokumentiert wurde. Beispielsweise umfassen die Diagnosecodes C92.6- und C92.8- auch Patientinnen und Patienten mit AML. Andererseits deuten einige der verwendeten

Diagnosecodes darauf hin, dass sich ihre erstmalige Dokumentation nicht auf neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten beziehen muss (z. B. C92.01: „Akute myeloblastische Leukämie [AML] : In kompletter Remission“). Auch liefert der pU keinen Studienbericht zur Routinedatenanalyse, dem ggf. weitere Angaben zur Gesamtbeurteilung des methodischen Vorgehens zu entnehmen wären. Für eine transparente Darstellung von Routinedatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der Standardisierten BerichtsRoutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) empfohlen [9].

In Anbetracht der relativ großen Spanne der Fallzahlen (3035 bis 7071 Patientinnen und Patienten) ist unklar, weshalb der pU den Unsicherheiten nicht durch Veranschlagung einer Spanne zumindest teilweise Rechnung trägt, sondern stattdessen einen Mittelwert bildet.

Zu Schritt 2: FLT3-Mutation

Der vom pU veranschlagte Anteilswert (29,4 %) ist mit Unsicherheiten behaftet, worauf bereits in der Dossierbewertung zu Gilteritinib [6] hingewiesen wurde. Trotz heterogener Fallzahl wurde ein ungewichteter arithmetischer Mittelwert gebildet. Daher wäre auch hier – wie bei Schritt 1 – die Veranschlagung einer Spanne angemessener. Ebenso hätte der pU eine Eingrenzung auf inzidente Patientenpopulationen vornehmen sollen. Da in den Mittelwert auch Studien eingeflossen sind, die nicht nur neu diagnostizierte AML-Patientinnen und -Patienten umfassen (z. B. [10-12]), ist die Übertragbarkeit auf inzidente Fallzahlen fraglich, da es Hinweise gibt, dass sich das Vorkommen von FLT3-Mutationen im Krankheitsverlauf ändern kann [13].

Zu Schritt 3: Eignung einer intensiven Chemotherapie

Die vom pU für den Wert der Anteilsuntergrenze gewählte Operationalisierung der intensiven Chemotherapie mittels 1 OPS-Code für eine hochgradig komplexe und intensive Chemotherapie ist mit Unsicherheit behaftet. Beispielsweise ist unklar, inwieweit bei einer intensiven Chemotherapie auch andere OPS-Codes dokumentiert werden.

Für die Obergrenze lässt sich abweichend aus der Publikation von Nagel et al. [7] ein Anteilswert von 71,12 % für Patientinnen und Patienten mit intensiver Chemotherapie entnehmen, da in den vom pU herangezogenen Anteilswert von 80,47 % auch Patientinnen und Patienten enthalten sind, die Best supportive Care erhalten haben.

Zum anderen ist fraglich, inwiefern sich die vom pU ausgewiesenen Anteilswerte, die unabhängig vom FLT3-Mutationsstatus sind, auf die Patientengruppe mit einer FLT3-Mutation übertragen lassen.

Einordnung unter Berücksichtigung der Angaben aus einem früheren Verfahren

Die nun im Vergleich zum 1. Dossier zu Midostaurin aus dem Jahr 2017 [2] (384 bis 506) höheren Patientenzahlen (735 bis 1038) für die GKV-Zielpopulation sind auf die folgenden maßgeblichen Unterschiede zurückzuführen:

- höhere Fallzahlen zur Inzidenz auf Basis
 - aktuellerer Daten des ZfKD (für den Zeitraum 2015 bis 2019) als damals (für das Jahr 2009) sowie
 - einer GKV-Routinedatenanalyse für den Zeitraum 2017 bis 2021 statt Inzidenzraten aus den USA der Jahre 1995 bis 1999 sowie Bevölkerungsdaten für Deutschland aus dem Jahr 2000 im Dossier von 2017 sowie
- höherer Anteilswert in der Obergrenze (80,47 %) als damals (58,34 %) bei den Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist

Zwar wurden die dargestellten Patientenzahlen aus dem derzeitigen Verfahren auf Basis aktuellerer Daten hergeleitet. Jedoch sind für beide Verfahren Unsicherheiten beschrieben. In Ermangelung geeigneterer Daten wird – um der Unsicherheit in höherem Maße Rechnung zu tragen – in der vorliegenden Bewertung eine Gesamtspanne von 384 bis 1038 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bevorzugt.

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

Der pU gibt an, dass aufgrund widersprüchlicher Angaben zur Inzidenz der AML mit FLT3-Mutation in Deutschland in Abhängigkeit von der Datenquelle (in der Literatur ermittelte Werte deuten auf eine Abnahme der Inzidenz hin, während die GKV-Routinedatenanalyse eher eine Zunahme der Inzidenz nahelegt) eine ausreichend valide Abschätzung der erwarteten Änderungen innerhalb der nächsten 5 Jahre nicht möglich sei.

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 ^a	Kommentar
Midostaurin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine FLT3-Mutation aufweisen und für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist	735–1038	<p>Die Angabe des pU ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe sind</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Veranschlagung von Mittelwerten statt Spannen, ▪ Unklarheiten zu den in der Routinedatenanalyse verwendeten Diagnosecodes, ▪ Unsicherheit bezüglich der Übertragung des FLT3-Mutationsanteils, der sich nicht ausschließlich auf neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten bezieht, auf eine inzidente Population ▪ Unklarheit, inwieweit weitere OPS-Codes für die Eignung einer intensiven Chemotherapie herangezogen werden können, sowie ▪ Unsicherheit zur Übertragbarkeit des Anteilswerts zur Eignung einer intensiven Chemotherapie auf Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation
<p>a. Angabe des pU AML: akute myeloische Leukämie; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

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

Der pU geht davon aus, dass Midostaurin in der Induktions- und Konsolidierungsphase stationär verabreicht wird. Jedoch weist er die Kosten für Midostaurin für alle Therapiephasen auf Basis ambulanter Kosten aus. Aus der Fachinformation zu Midostaurin geht die stationäre Gabe nicht explizit hervor [1].

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

eine Induktionstherapie:

- Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin oder Idarubicin oder Mitoxantron
- oder
- Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) (nur für Personen mit therapiebedingter AML [t-AML] oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen [AML-MRC])

gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin [liposomale Formulierung]) und einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT), insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten

gefolgt von einer Erhaltungstherapie:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Azacitidin (nur für Personen, die für eine alloSZT nicht geeignet sind)
 - Sorafenib (nur für Personen mit FLT3-ITD-Mutation nach einer alloSZT)
 - beobachtendes Abwarten (nur für Personen ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer alloSZT)

unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus.

Gemäß Fachinformation [14] kommt Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) als Konsolidierungstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie nur in Betracht,

sofern die Patientinnen und Patienten bereits im Rahmen der Induktionschemotherapie Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) erhalten haben.

Bei Sorafenib handelt es sich um einen Wirkstoff, der für die Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit AML und FLT3-ITD-Mutation, die sich in 1. kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, nicht zugelassen ist [15]. Folglich ist in der Fachinformation kein Behandlungsprotokoll 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) sowie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [16,17], die er – wie auch Behandlungsprotokolle aus der Zulassungsstudie RATIFY – teilweise auch für andere Wirkstoffe heranzieht.

Im Rahmen der Bewertung erfolgte – sofern der jeweiligen Fachinformation keine näheren Informationen zu entnehmen waren – ein Abgleich mit den Empfehlungen der DGHO [17] und des NCCN [16]. Zusätzlich wurden die Empfehlungen des European LeukemiaNet (ELN) [18] geprüft.

Der pU gibt an, in Modul 3 A beispielhaft nur Angaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit den geringsten und höchsten Kosten darzustellen. Aus Sicht des pU sind dies eine Therapie mit Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin zur Induktion, einer alloSZT in der Konsolidierungsphase und beobachtendem Abwarten in der Erhaltungsphase (Untergrenze) sowie eine Therapie mit Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) in der Induktions- und Konsolidierungsphase mit anschließender oraler Gabe von Azacitidin in der Erhaltungsphase (Obergrenze). Für die übrigen vom G-BA benannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der pU in Modul 3 A ausschließlich die Jahrestherapiekosten jeweils für das 1. Behandlungsjahr sowie die Gesamtkosten der Therapie aus. Zusätzliche detailliertere Angaben macht der pU in einer separaten Tabellenkalkulation [19], die für die folgende Bewertung ebenfalls herangezogen werden, um die Kosten je Behandlungsjahr darzustellen und zu bewerten.

Der pU gibt an, dass für beobachtendes Abwarten die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Bei beobachtendem Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Therapie

Für die Induktions- und Konsolidierungsphase liegen in der Fachinformation zu Midostaurin keine Angaben zur Anzahl der Zyklen vor [1]. Der pU bezieht sich daher auf das Therapieschema der Zulassungsstudie RATIFY [20].

Für die Induktionsphase setzt der pU für Midostaurin 1 bis 2 Zyklen mit jeweils 14 Behandlungstagen im 1. Jahr an. Dabei beträgt die Zykluslänge 28 Tage, es sei denn, es wird keine vollständige Remission nach Zyklus 1 erreicht. In dem Fall wird bereits nach Tag 24 mit Zyklus 2 begonnen. Für die Wirkstoffe Daunorubicin und Cytarabin veranschlagt der pU ebenfalls 1 bis 2 Induktionszyklen gemäß der Zulassungsstudie RATIFY [20]. Dies entspricht der Empfehlung der DGHO [17]. Er gibt je Zyklus das von der DGHO [17], vom ELN [18] sowie dem NCCN [16] empfohlene Schema einer Standard-Induktionschemotherapie an: eine 3-tägige Gabe von Daunorubicin bzw. 7-tägige Gabe von Cytarabin („3+7-Schema“). Bei vollständigem Ansprechen auf den 1. Induktionszyklus wird kein 2. Zyklus begonnen.

Für die Konsolidierungsphase geht der pU von 14 Behandlungstagen mit Midostaurin und 3 Behandlungstagen mit Cytarabin je 28-Tage-Zyklus und insgesamt 4 Zyklen für beide Wirkstoffe gemäß dem Therapieschema der Zulassungsstudie RATIFY [20] aus. Davon abweichend empfehlen ELN 3 bis 4 Zyklen [18] und die DGHO 3 Zyklen [17] für Midostaurin und Cytarabin in der Konsolidierungstherapie.

Für die Erhaltungstherapie mit Midostaurin veranschlagt der pU 1 bis 12 Zyklen à 28 Behandlungstage gemäß Fachinformation [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Induktionschemotherapie

Mit Ausnahme von Mitoxantron und Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) ist den Fachinformationen [14,21-24] keine Angabe zur maximalen Anzahl der Zyklen für die Induktionschemotherapie zu entnehmen. Vor diesem Hintergrund nimmt der pU bei Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin oder Idarubicin oder Mitoxantron die gleiche Zykluslänge wie bei der zu bewertenden Therapie mit Midostaurin in der Induktionsphase und ebenfalls 1 bis 2 Induktionszyklen an. Der pU geht bei den Induktionstherapien von Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin sowie Cytarabin in Kombination mit Idarubicin vom „3+7-Schema“ aus [16-18]. Dabei werden Daunorubicin oder Idarubicin für 3 Tage und Cytarabin für 7 Tage gegeben. Für die Induktionstherapie mit Cytarabin in Kombination mit Mitoxantron setzt der pU gemäß Fachinformation von Mitoxantron ebenfalls das „3+7-Schema“ im 1. Induktionszyklus und – bei unvollständiger antileukämischer Reaktion – ein „2+5-Schema“ im 2. Induktionszyklus an [23]. Hierbei wird Mitoxantron im 1. Induktionszyklus bzw.

2. Induktionszyklus für 3 bzw. 2 Tage gegeben, während Cytarabin für 7 bzw. 5 Tage gegeben wird.

Für die Behandlungsdauer von Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) setzt der pU gemäß Fachinformation [14] 1 bis 2 Zyklen mit insgesamt 3 Behandlungstagen im 1. Zyklus bzw. 2 Behandlungstagen im 2. Zyklus in der Induktionstherapie an. Der pU trifft die Annahme, dass der 2. Induktionszyklus nach 24 Tagen beginnt. Der 1. Induktionszyklus umfasst hingegen 35 Tage. In der Fachinformation [14] sowie den Empfehlungen von DGHO, NCCN und ELN finden sich keine näheren Hinweise zur Zykluslänge [16-18].

Konsolidierungstherapie

Für die Konsolidierungstherapie mit Cytarabin liegen in der Fachinformation [21] keine Angaben zur Anzahl der Zyklen vor. Der pU geht von 4 Zyklen à 28 Tagen aus, wobei pro Zyklus 3 Behandlungstage vorgesehen sind. Dies entspricht dem Therapieschema der Zulassungsstudie RATIFY [20]. Davon abweichend empfehlen ELN sowie NCCN 3 bis 4 Zyklen [16,18] und die DGHO 3 Zyklen [17].

Für Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) setzt der pU 2 Zyklen mit je 2 Behandlungstagen mit einer Zyklusdauer von jeweils 35 Tagen an. Der Fachinformation ist davon abweichend eine Spanne von 1 bis 2 Zyklen zu entnehmen [14].

Für die alloSZT geht der pU von einer 1-maligen Gabe aus. Dies ist nachvollziehbar.

Erhaltungstherapie

Für die Erhaltungstherapien mit Sorafenib und Azacitidin trifft der pU die Annahme, dass diese jeweils für eine Dauer von 2 Jahren verabreicht werden (Sorafenib: 730 Tage, Azacitidin: 26 Zyklen à 28 Tage, wobei an 14 Tagen davon behandelt wird). Für Sorafenib entspricht diese Behandlungsdauer der Empfehlung des NCCN [16]. Für Azacitidin ist der Fachinformation – abweichend vom Vorgehen des pU – zu entnehmen, dass die Behandlung fortgesetzt werden sollte, solange nicht mehr als 15 % Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark beobachtet werden oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt [25]. Somit kann die Behandlung auch über 2 Jahre hinaus erfolgen.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Midostaurin, Idarubicin und Cytarabin in Kombination mit Mitoxantron in der Induktionstherapie, Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) in der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie Azacitidin in der Erhaltungstherapie entsprechen pro Gabe den Fachinformationen [1,14,22,23,25].

Der Verbrauch von Cytarabin, Daunorubicin, Mitoxantron, Idarubicin und Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) richtet sich nach der Körperoberfläche

(KOF) der Patientin bzw. des Patienten [14,21-24]. Für seine Berechnungen legt der pU die durchschnittlichen Körpermaße von Erwachsenen gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [26] zugrunde (77 kg, 1,72 m). Die KOF ermittelt er mithilfe der DuBois-Formel (Ergebnis: 1,90 m²) [27]. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 verfügbar [28]. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,7 kg sowie die durchschnittliche Körpergröße bei 172,5 cm. Dies hat jedoch unter Berücksichtigung von Verwurf keine Auswirkungen auf den Verbrauch und die Therapiekosten.

Für die Induktionschemotherapie mit Cytarabin in Kombination mit Idarubicin oder Daunorubicin veranschlagt der pU für den letztgenannten Wirkstoff 60 mg/m² KOF gemäß der Zulassungsstudie RATIFY [20]. Zwar ist davon abweichend der Fachinformation zu Daunorubicin beispielhaft 45 mg/m² KOF zu entnehmen, jedoch ohne Angabe einer Obergrenze an Zyklen für die Induktionschemotherapie [24]. Vor diesem Hintergrund ist es nachvollziehbar, dass der pU eine Dosierung veranschlagt, für die diese Angabe vorliegt und die zusätzlich den Empfehlungen von DGHO, ELN und NCCN [16-18] entspricht. Für Cytarabin veranschlagt der pU eine Dosierung gemäß der Zulassungsstudie RATIFY [20] in Höhe von 200 mg/m² KOF. Davon abweichend ist in der Fachinformation [21] eine Dosierungsspanne von 100 mg/m² bis 200 mg/m² angegeben, zu der auch von der DGHO [17], dem ELN [18] sowie dem NCCN [16] Angaben zur Obergrenze an Zyklen vorliegen (siehe Abschnitt II 2.1).

Für Cytarabin in der Konsolidierungstherapie setzt der pU ausschließlich 3 g/m² KOF gemäß Zulassungsstudie RATIFY an [20]. Davon abweichend ist in der Fachinformation [21] für eine Hochdosisgabe maximal 2 g/m² bis 3 g/m² KOF angegeben, zu der auch von der DGHO [17], dem ELN [18] sowie dem NCCN [16] Angaben zur Anzahl der Zyklen vorliegen (siehe Abschnitt II 2.1).

Für Sorafenib setzt der pU für 3 Zyklen eine tägliche Gabe von 400 mg und für die restlichen Zyklen 800 mg an. Dies entspricht den Empfehlungen des NCCN [16].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Midostaurin sowie die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie stimmen die vom pU angegebenen Kosten mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2023 überein.

Der pU veranschlagt für Sorafenib sowohl Tabletten zu 200 mg als auch zu 400 mg Wirkstärke. Davon abweichend kann auch allein die wirtschaftlichere Wirkstärke zu 200 mg veranschlagt werden, die allerdings ab dem 4. Zyklus eine höhere Anzahl an Tabletten erfordert. Darüber hinaus existiert noch ein wirtschaftlicheres Präparat mit einer Wirkstärke von 200 mg als das vom pU für diese Wirkstärke veranschlagte.

Der pU berechnet für die alloSZT Kosten, die in folgender Tabelle 3 dargestellt sind.

Tabelle 3: Kosten der allogenen Stammzelltransplantation

Bestandteil der Therapie	DRG / Zusatzentgelt ^a	Kosten in € ^a
Stammzellspendersuche	Pauschalbetrag	6600
Stammzellspende/-entnahme	Z42Z / ZE23-035A, ZE23-035B, ZE23-035C	2754,00–4418,52 / 12 581,00–33 435,75
Stammzelltransplantation	A04C, A04D, A04E	52 272,37–109 570,37
a. Angaben des pU DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Es ist auf die folgenden Aspekte hinzuweisen:

- Die Angabe des pU zum Pauschalbetrag ist mit Unsicherheit behaftet, insbesondere da sich der Vergütungssatz je nach Krankenkasse unterscheiden kann.
- Der pU beschreibt nicht, auf welcher Grundlage (z. B. Hauptdiagnose und OPS-Code) er die genannten Diagnosebezogene-Fallgruppe(DRG)-Codes ausgewählt hat. Es bleibt unklar, ob weitere DRG-Codes ebenfalls herangezogen werden könnten.
- Je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten, ggf. erfolgter Beatmungstunden können die tatsächlichen DRG-Erlöse abweichen.
- Für die angesetzten DRG-Codes ist es fraglich, inwieweit die vom G-BA benannten Induktionstherapien darin abgebildet werden.
- Für die Stammzellentnahme veranschlagt der pU krankenhausespezifische Entgelte, die je nach Einrichtung unterschiedlich hoch ausfallen können.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Gemäß der Fachinformation von Midostaurin [1] sollten jedoch prophylaktische Antiemetika in Übereinstimmung mit der nationalen medizinischen Praxis und nach Verträglichkeit für die Patientin bzw. den Patienten verabreicht werden und eine regelmäßige Überwachung weißer Blutkörperchen erfolgen. Laut Fachinformationen von Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie [1,21-25] fallen auch für sie zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie z. B. engmaschige Überwachungen verschiedener Blutwerte und Organfunktionen sowie die Gabe von Antiemetika an.

Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die zu infundierenden Präparate in der Induktions- und Konsolidierungstherapie können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [29,30].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 4 in Abschnitt II 2.6. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten sowie ggf. Kosten gemäß Hilfstaxe.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für die zu bewertende Therapie Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 58 788,31 € bis 156 704,54 € für das 1. Jahr und 0,00 € bis 73 179,50 € für das 2. Jahr.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze des 1. Jahres überschätzt, da in der Konsolidierungstherapie für Midostaurin und Cytarabin statt 4 auch 3 Behandlungszyklen angesetzt werden können und die Dosierung von Cytarabin statt 200 mg/m² KOF auch zwischen 100 mg/m² und 200 mg/m² KOF in der Induktionstherapie sowie statt 3 g/m² KOF auch zwischen 2 g/m² und 3 g/m² KOF in der Konsolidierungstherapie liegen kann. Die Angaben zur Obergrenze der Arzneimittelkosten für das 1. Behandlungsjahr sowie die Angaben für das 2. Behandlungsjahr sind plausibel.

Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind in der Untergrenze überschätzt und können in der Obergrenze abweichen [29,30].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin oder Idarubicin oder Mitoxantron in der Induktionstherapie, Cytarabin in der Konsolidierungstherapie und Azacitidin in der Erhaltungstherapie

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze des 1. und 3. Jahres überschätzt sowie in der Obergrenze des 1. Jahres unterschätzt, da für Cytarabin die Dosierung auch niedriger liegen kann und in der Konsolidierungstherapie statt 4 auch 3 Behandlungszyklen angesetzt werden können, was zu einem höheren Anteil der höherpreisigen Behandlung mit Azacitidin im 1. Jahr führt. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für das 2. Jahr sind plausibel. Da Azacitidin über die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer hinaus verabreicht werden kann, ist die Obergrenze im 3. Jahr unterschätzt, und es können auch in Folgejahren Arzneimittelkosten entstehen.

Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind jeweils in der Untergrenze überschätzt und können in der Obergrenze abweichen [29,30].

Jede Induktionstherapie, alloSZT in der Konsolidierungstherapie und Sorafenib in der Erhaltungstherapie

Die Therapiekosten im 1. Behandlungsjahr können abweichen, da die Kosten für eine alloSZT abweichen können (siehe Abschnitt II 2.3). Die Arzneimittelkosten für Sorafenib für das 2. und 3. Behandlungsjahr sind – im Vergleich zum etwas wirtschaftlicheren Präparat in den ersten 3 Zyklen (siehe Abschnitt II 2.3) – für das vom pU angesetzte Behandlungsprotokoll in der Größenordnung plausibel.

Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen [29,30].

Cytarabin/Daunorubicin (liposomale Formulierung) oder Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin oder Idarubicin oder Mitoxantron in der Induktionstherapie, alloSZT in der Konsolidierungstherapie und beobachtendem Abwarten in der Erhaltungstherapie

Die Therapiekosten im 1. Behandlungsjahr können abweichen, da die Kosten für eine alloSZT abweichen können (siehe Abschnitt II 2.3). Die Therapiekosten für die Folgejahre (beobachtendes Abwarten ohne weitere Therapiekomponente) sind nicht bezifferbar.

Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen [29,30].

Cytarabin/Daunorubicin (liposomale Formulierung) in der Induktions- und Konsolidierungstherapie und Azacitidin in der Erhaltungstherapie

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze des 1. Jahres überschätzt, da in der Konsolidierungstherapie statt 2 Behandlungszyklen auch 1 Behandlungszyklus angesetzt werden kann. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für die Obergrenze des 1. Jahres sowie die Angaben für das 2. Jahr sind plausibel. Da Azacitidin über die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer hinaus verabreicht werden kann, ist sowohl die Untergrenze als auch die Obergrenze im 3. Jahr unterschätzt, und es können auch in Folgejahren Arzneimittelkosten entstehen.

Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind in der Untergrenze überschätzt und können in der Obergrenze abweichen [29,30].

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 4: 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 bzw. Kosten für alloSZT in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
I: Midostaurin + Daunorubicin + Cytarabin K: Midostaurin + Cytarabin E: Midostaurin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine Mutation von FLT3 aufweisen und für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist	1. Jahr: 56 588,31–150 255,52 2. Jahr: 0–73 179,50	0	2200–3200 (nur im 1. Jahr)	1. Jahr: 58 788,31–153 455,52 2. Jahr: 0–73 179,50	Die Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze des 1. Jahres überschätzt und in der Obergrenze des 1. Jahres sowie für das 2. Jahr plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind in der Untergrenze überschätzt und können in der Obergrenze abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
I: Cytarabin + Daunorubicin K: Cytarabin E: Azacitidin	siehe oben	1. Jahr: 123 951,74–134 402,91 2. Jahr: 207 808,26 3. Jahr: 77 218,37–88 574,01	0	2200–3200 (nur im 1. Jahr)	1. Jahr: 127 151,74–136 602,91 2. Jahr: 207 808,26 3. Jahr: 77 218,37–88 574,01	Die Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze des 1. und 3. Jahres überschätzt sowie in der Obergrenze des 1. und 3. Jahres unterschätzt. Die Arzneimittelkosten im 2. Jahr sind plausibel. Es können auch über das 3. Jahr hinaus Arzneimittelkosten entstehen. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind in der Untergrenze überschätzt und können in der Obergrenze abweichen.

Tabelle 4: 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 bzw. Kosten für alloSZT in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
I: Cytarabin + Idarubicin K: Cytarabin E: Azacitidin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine Mutation von FLT3 aufweisen und für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist	1. Jahr: 127 608,80– 136 231,44	0	2200–3200 (nur im 1. Jahr)	1. Jahr: 130 808,80– 138 431,44	Die Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze des 1. und 3. Jahres überschätzt sowie in der Obergrenze des 1. und 3. Jahres unterschätzt. Die Arzneimittelkosten im 2. Jahr sind plausibel. Es können auch über das 3. Jahr hinaus Arzneimittelkosten entstehen. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind in der Untergrenze überschätzt und können in der Obergrenze abweichen.
		2. Jahr: 207 808,26			2. Jahr: 207 808,26	
I: Cytarabin + Mitoxantron K: Cytarabin E: Azacitidin		1. Jahr: 124 122,87– 134 681,03	0	2200–2900 (nur im 1. Jahr)	1. Jahr: 127 022,87– 136 881,03	
		2. Jahr: 207 808,26			2. Jahr: 207 808,26	
		3. Jahr: 77 218,37– 88 574,01			3. Jahr: 77 218,37– 88 574,01	

Tabelle 4: 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 bzw. Kosten für alloSZT in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
I: Cytarabin + Daunorubicin K: alloSZT E: Sorafenib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine Mutation von FLT3 aufweisen und für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist	1. Jahr: 68 349,66– 154 791,90	0	1000–2000 (nur im 1. Jahr)	1. Jahr: 69 349,66– 156 791,89	Die Therapiekosten im 1. Jahr können abweichen. Die Arzneimittelkosten für das 2. und 3. Jahr sind für das vom pU angesetzte Behandlungsprotokoll in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
		2. Jahr: 37 134,45			2. Jahr: 37 134,45	
I: Cytarabin + Idarubicin K: alloSZT E: Sorafenib		3. Jahr: 23 298,05– 25 739,77	0	1000–2000 (nur im 1. Jahr)	3. Jahr: 23 298,05– 25 739,77	
		1. Jahr: 70 178,19– 158 448,96			1. Jahr: 71 178,19– 160 448,96	
		2. Jahr: 37 134,45			2. Jahr: 37 134,45	
		3. Jahr: 23 298,05– 25 739,77			3. Jahr: 23 298,05– 25 739,77	

Tabelle 4: 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 bzw. Kosten für alloSZT in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
I: Cytarabin + Mitoxantron K: alloSZT E: Sorafenib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine Mutation von FLT3 aufweisen und für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist	1. Jahr: 68 627,78– 154 963,02	0	1000–2000 (nur im 1. Jahr)	1. Jahr: 69 627,78– 156 663,02	Die Therapiekosten im 1. Jahr können abweichen. Die Arzneimittelkosten für das 2. und 3. Jahr sind für das vom pU angesetzte Behandlungsprotokoll in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
		2. Jahr: 37 134,45			2. Jahr: 37 134,45	
I: Cytarabin/Daunorubicin (liposomale Formulierung) K: alloSZT E: Sorafenib		3. Jahr: 23 298,05– 25 739,77			3. Jahr: 23 298,05– 25 739,77	
		1. Jahr: 105 506,09– 214 043,89	0	300–500 (nur im 1. Jahr)	1. Jahr: 105 806,09– 214 543,89	
		2. Jahr: 37 134,45			2. Jahr: 37 134,45	
		3. Jahr: 19 737,21– 22 178,93			3. Jahr: 19 737,21– 22 178,93	

Tabelle 4: 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 bzw. Kosten für alloSZT in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
I: Cytarabin + Daunorubicin K: alloSZT E: beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine Mutation von FLT3 aufweisen und für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist	62 530,84– 151 414,79 (nur im 1. Jahr)	0	1000–2000 (nur im 1. Jahr)	63 530,84– 153 414,79 (nur im 1. Jahr)	Die Therapiekosten im 1. Jahr können abweichen. Die Therapiekosten für die Folgejahre (beobachtendes Abwarten ohne weitere Therapiekomponente) sind nicht bezifferbar. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
I: Cytarabin + Idarubicin K: alloSZT E: beobachtendes Abwarten		64 359,37– 155 071,85 (nur im 1. Jahr)	0	1000–2000 (nur im 1. Jahr)	65 359,37– 157 071,85 (nur im 1. Jahr)	
I: Cytarabin + Mitoxantron K: alloSZT E: beobachtendes Abwarten		62 808,96– 151 585,92 (nur im 1. Jahr)	0	1000–1700 (nur im 1. Jahr)	63 808,96– 153 285,92 (nur im 1. Jahr)	
I: Cytarabin / Daunorubicin (liposomale Formulierung) K: alloSZT E: beobachtendes Abwarten		96 126,43– 207 105,95 (nur im 1. Jahr)	0	300–500 (nur im 1. Jahr)	96 426,43– 207 605,95 (nur im 1. Jahr)	

Tabelle 4: 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 bzw. Kosten für alloSZT in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
I: Cytarabin/Daunorubicin (liposomale Formulierung) K: Cytarabin/Daunorubicin (liposomale Formulierung) E: Azacitidin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine Mutation von FLT3 aufweisen und für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist	1. Jahr: 232 665,75–244 310,15 2. Jahr: 207 808,26 3. Jahr: 53 371,52–64 727,16	0	700–900 (nur im 1. Jahr)	1. Jahr: 233 365,75–245 210,15 2. Jahr: 207 808,26 3. Jahr: 53 371,52–64 727,16	Die Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze des 1. Jahres überschätzt, in der Obergrenze des 1. Jahres sowie im 2. Jahr plausibel und im 3. Jahr unterschätzt. Es können auch über das 3. Jahr hinaus Arzneimittelkosten entstehen. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind in der Untergrenze überschätzt und können in der Obergrenze abweichen.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; AML: akute myeloische Leukämie; E: Erhaltungstherapie; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; I: Induktionstherapie; K: Konsolidierungstherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Kontraindikationen z. B. in Form einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff von Midostaurin keinen relevanten Einfluss auf den Versorgungsanteil haben. Im Hinblick auf Therapieabbrüche gibt der pU den Anteil aus der Zulassungsstudie RATIFY [20] in Höhe von 9,2 % der Patientinnen und Patienten in Zentren außerhalb Nordamerikas an, die die Induktionstherapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen. Der pU weist auf Basis der Erfahrungen dieser Zulassungsstudie darauf hin, dass nur 30 % der Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Midostaurin begannen. Der pU geht davon aus, dass die Induktions- und Konsolidierungstherapie mit Midostaurin stationär erfolgt.

II 3 Literatur

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

1. Novartis Pharma. Fachinformation Rydapt 25 mg Weichkapseln. Stand: Juni 2023 [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021748>.
2. Novartis Pharma. Midostaurin (Rydapt); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/320/#dossier>.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut. Datenbankabfrage Leukämien (C91-C95) – Inzidenz [online]. 2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut. Leukämien [online]. 2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien_node.html.
5. 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>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Gilteritinib (rezidierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/g19-20_gilteritinib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
7. Nagel G, Weber D, Fromm E et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). *Ann Hematol* 2017; 96(12): 1993-2003. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3150-3>.
8. 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.
9. Swart E, Bitzer EM, Gothe H et al. Standardisierte BerichtsROUTine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) – ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. *Gesundheitswesen* 2016; 78(Suppl 1): e145-e160. <https://doi.org/10.1055/s-0042-108647>.

10. Thiede C, Steudel C, Mohr B et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 2002; 99(12): 4326-4335. <https://doi.org/10.1182/blood.v99.12.4326>.
11. Steudel C, Wermke M, Schaich M et al. Comparative analysis of MLL partial tandem duplication and FLT3 internal tandem duplication mutations in 956 adult patients with acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 37(3): 237-251. <https://doi.org/10.1002/gcc.10219>.
12. Scholl S, Krause C, Loncarevic IF et al. Specific detection of Flt3 point mutations by highly sensitive real-time polymerase chain reaction in acute myeloid leukemia. *J Lab Clin Med* 2005; 145(6): 295-304. <https://doi.org/10.1016/j.lab.2005.03.005>.
13. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia* 2019; 33(2): 299-312. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0357-9>.
14. Jazz Pharmaceuticals. Fachinformation Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2023 [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
15. Viatrix. Sorafenib Mylan 200 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Acute Myeloid Leukemia. Version 4.2023 [online]. 2023. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
17. Röllig C, Ayuk FA, Braess J et al. Onkopedia Leitlinien - Akute Myeloische Leukämie (AML) [online]. 2023. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.
18. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140(12): 1345-1377. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>.
19. Novartis Pharma. Excel-Tabelle zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV [unveröffentlicht]. 2023.
20. Novartis Pharma. CPKC412A2301 - A Phase 3 randomized, double-blind study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients less than 60 years of age with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML). Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2016.

21. Accord. Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2022-07/Accord_Fachinformation_Cytarabin.pdf.
22. Pfizer. Zavedos 10 mg/10 ml; Zavedos 20 mg/20 ml [online]. 2023 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Baxter Oncology. Onkotrone [online]. 2021 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Pfizer. Daunoblastin [online]. 2023 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Onureg Filmtabletten. Stand: Juni 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
26. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit- Körpermaße der Bevölkerung - 2017 [online]. 2018. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
27. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-11; discussion 312-3.
28. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
29. 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.
30. 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.