



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Midostaurin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: akute
myeloische Leukämie, FLT3-Mutation)

Vom 2. Mai 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	29
4.	Verfahrensablauf	29
5.	Beschluss	31
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	39
B.	Bewertungsverfahren	40
1.	Bewertungsgrundlagen	40
2.	Bewertungsentscheidung	40
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	40
2.2	Nutzenbewertung	40
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	41
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	42
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	46
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	47
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	47
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	49
5.1	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH	49
5.2	Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	100

5.3	Stellungnahme Servier Deutschland GmbH	106
5.4	Stellungnahme Astellas Pharma GmbH	118
5.5	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	127
5.6	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	133
5.7	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.....	140
D.	Anlagen	164
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	164
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	181

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

- A. zugelassene Anwendungsgebiete,
- B. medizinischer Nutzen,
- C. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
- D. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
- E. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
- F. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Midostaurin (Rydapt) wurde am 15. Oktober 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Rydapt® zur Behandlung der neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 5. April 2018 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Midostaurin im Anwendungsgebiet „Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließender Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Mit Schreiben vom 1. Dezember 2022 wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt, dass für Midostaurin die 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2021 bis November 2022 überschritten wurde. Mit Beschluss vom 2. Februar 2023 wurde das Verfahren bis zum 15. November 2023 ausgesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 2. Februar 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 15. November 2023 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 13. November 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Midostaurin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1. Zugelassenes Anwendungsgebiet von Midostaurin (Rydapt) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Mai 2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Midostaurin in Kombination mit einer Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion gefolgt von Midostaurin in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung gefolgt von einer Midostaurin-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen in kompletter Remission:

– Eine Induktionschemotherapie:

- 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, 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 allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)
- 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.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Midostaurin sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Azacitidin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Daunorubicin, Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung), Decitabin, Decitabin-Cedazuridin, Doxorubicin, Etoposid, Gemtuzumab Ozogamicin, Glasdegib, Histamindihydrochlorid, Idarubicin, Ivosidenib, Mitoxantron, Quizartinib, Tioguanin und Venetoclax zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die allogene Stammzelltransplantation in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
 - Ivosidenib (Beschluss vom 18.01.2024)
 - Venetoclax (Beschluss vom 02. Dezember 2021)
 - Glasdegib (Beschluss vom 18. Februar 2021)
 - Daunorubicin / Cytarabin (Beschluss vom 22. März 2019)

- Gemtuzumab Ozogamicin (Beschluss vom 21. Februar 2019)
- Decitabin (Beschluss vom 02. Mai 2013)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 24.06.2023):
Arzneimittel, die in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use)
verordnungsfähig sind:

- XIV. Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Es liegt eine schriftliche Äußerung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Da Midostaurin in Verbindung mit einer intensiven Chemotherapie eingesetzt wird, wird für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten grundsätzlich für eine intensive Therapie geeignet sind. Arzneimittel, die ausschließlich für Patientinnen und Patienten zugelassen sind, für welche eine intensive Therapie nicht infrage kommt, werden daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht gezogen.

Für Personen mit neu diagnostizierter AML ist das Behandlungsziel kurativ. Die Therapie besteht dabei aus einer Induktionstherapie, gefolgt von einer Konsolidierungs- und einer Erhaltungsphase.

Induktionstherapie

Konkret für Personen mit aktivierenden FLT3-Mutationen wird der Wirkstoff Midostaurin zusätzlich zu einer Standardinduktionstherapie bestehend aus Cytarabin und Daunorubicin entsprechend dem 7+3 Schema in der aktuellen Leitlinie des Alberta Health Services sowie in den schriftlichen Äußerungen der der AkdÄ als Standardtherapie empfohlen.¹

Insgesamt geht aus der vorliegenden Leitlinienempfehlung und der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaft im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eindeutig hervor, dass die Induktionstherapie mit einer Midostaurin-

¹ Alberta Health Services (AHS). Acute myeloid leukaemia; Version 6 [online]. 07.2019. Edmonton (CAN): AHS; 2019.

Kombinationstherapie in der vorliegenden Indikation bei Vorliegen einer FLT3-Mutation den aktuellen Therapiestandard darstellt und Midostaurin in der aktuellen klinischen Versorgungssituation ein entsprechend hoher Stellenwert in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und FLT3-Mutation beigemessen wird.

Allerdings ist gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.

Hiervon ausgehend stellt eine Induktionstherapie mit Cytarabin in Kombination mit einem Anthracyclin eine geeignete Vergleichstherapie dar. Als Anthracyclin kommen unter Berücksichtigung der Evidenz und des Zulassungsstatus die Wirkstoffe Daunorubicin, Idarubicin oder Mitoxantron infrage. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass eine dieser Kombinationstherapien regelhaft zu präferieren wäre. Somit stellen alle drei Kombinationen (Cytarabin + Daunorubicin, Cytarabin + Idarubicin oder Cytarabin + Mitoxantron) jeweils eine geeignete Vergleichstherapie dar.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Midostaurin ist nicht auf die *de novo* AML eingeschränkt. Entsprechend sind von dem vorliegenden Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten umfasst, die eine therapiebedingte AML (t-AML) bzw. eine AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) in Verbindung mit einer FLT3-Mutation aufweisen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde von der Fachgesellschaft erläutert, dass auch die sekundäre AML im klinischen Versorgungskontext Genotyp-spezifisch behandelt wird, sodass bei Vorliegen einer FLT3-Mutation Midostaurin eingesetzt werden würde. Für die Patientengruppe mit AML-MRC bzw. t-AML wurde im August 2018 das Arzneimittel Vyxeos[®] zugelassen, welches eine liposomale Formulierung der Wirkstoffkombination aus Daunorubicin und Cytarabin enthält. Mit Beschluss des G-BA vom 22. März 2019 wurde in der Nutzenbewertung von Orphan-Drugs für Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber dem 7+3 Schema aus Daunorubicin und Cytarabin festgestellt. Für Personen mit FLT3-mutierter t-AML und AML-MRC wird Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) in der Induktionsphase als eine weitere geeignete Vergleichstherapie erachtet.

Für Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren mit CD33-positiver *de novo* AML ist zudem der Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin zugelassen. Gemäß vorliegender Evidenz konnte in einer Metaanalyse ein Überlebensvorteil durch die Hinzunahme von Gemtuzumab Ozogamicin zu einer intensiven Induktionstherapie bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem zytogenetischem Risiko gezeigt werden, während bei Personen mit hohem zytogenetischem Risiko kein Vorteil festgestellt wurde. Bei Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation besteht gemäß ELN-Klassifikation² unter Berücksichtigung zytogenetischer und molekularer Aberrationen

2 Döhner H. 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. doi:10.1182/blood.2022016867

ein intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil. Mit G-BA Beschluss vom 21. Februar 2019 wurde für Gemtuzumab Ozogamicin ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Daunorubicin und Cytarabin festgestellt. Dabei zeigte sich in der pivotalen Studie ALFA-0701 keine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Hinzunahme von Gemtuzumab Ozogamicin zu Daunorubicin und Cytarabin. Unter Berücksichtigung der obigen Gesichtspunkte wird Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin für das vorliegende Anwendungsgebiet der AML mit FLT3-Mutation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Seit Ende Dezember 2023 ist Quizartinib in Kombination mit Cytarabin und einem Anthrazyklin für die Induktionstherapie von AML-Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-ITD Mutation zugelassen. Es handelt sich um eine neue Behandlungsoption, zu der in der vorliegenden Evidenz keine Therapieempfehlungen vorhanden sind. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird Quizartinib in Kombination mit Cytarabin und einem Anthrazyklin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Konsolidierungstherapie

Für die Konsolidierungstherapie wird in der vorliegenden Leitlinie sowie in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ einhellig entweder eine Chemotherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen. Die Therapieentscheidung sollte dabei anhand patientenindividueller Faktoren, insbesondere unter Einbeziehung der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten getroffen werden.

Gemäß der vorliegenden Evidenz wird als Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-Mutation konkret der Einsatz von Midostaurin in Kombination mit hochdosiertem Cytarabin empfohlen. Auch aus der vorliegenden Leitlinienempfehlung und der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaft im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass die Kombinationstherapie mit Midostaurin für die Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation im Rahmen der Konsolidierung nach einer Midostaurin-haltigen Induktionstherapie in der aktuellen Versorgungssituation den Therapiestandard darstellt. Wie bereits oben ausgeführt, kann Midostaurin unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegenden Nutzenbewertung bestimmt werden.

Dementsprechend kommt als Chemotherapie einerseits die Hochdosistherapie mit Cytarabin in Betracht, wobei für ältere Personen auch eine weniger intensivierte Cytarabin-Dosierung eine Behandlungsoption darstellt. Für Personen mit t-AML und AML-MRC wird, analog der obigen Ausführungen, der Einsatz von Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) empfohlen. Gemäß der Fachinformation von Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) müssen die Patientinnen und Patienten bereits im Rahmen der Induktionschemotherapie mit Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) behandelt worden sein.

Bei Personen mit günstiger Prognose wird die Chemotherapie der allogenen Stammzelltransplantation vorgezogen, da der Nutzen der allogenen

Stammzelltransplantation bei diesem Patientenkollektiv das therapiebedingte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko nicht überwiegt. Für Personen mit intermediärem Risiko stellen sowohl die Chemotherapie als auch die allogene Stammzelltransplantation eine mögliche Option dar. Bei der Therapieentscheidung sollte die potenziell erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv gegenüber der erhöhten behandlungsassoziierten Mortalität der allogenen Stammzelltransplantation abgewogen werden. Aufgrund des hohen Rückfallrisikos stellt die allogene Stammzelltransplantation gemäß Leitlinienempfehlungen für Personen mit ungünstiger Prognose die zu präferierende Therapieoption dar.

Seit Ende Dezember 2023 ist Quizartinib in Kombination mit Cytarabin als Konsolidierungstherapie für AML-Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-ITD Mutation zugelassen. Es handelt sich um eine neue Behandlungsoption, zu der in der vorliegenden Evidenz keine Therapieempfehlungen vorhanden sind. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird Quizartinib in Kombination mit Cytarabin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau bestimmt der G-BA für den vorliegenden Beschluss eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)) und einer allogenen Stammzelltransplantation, in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Erhaltungstherapie

Auf Basis der Äußerungen der Fachgesellschaft bzw. der AkdÄ zu dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren bzw. zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird für Personen mit AML und FLT3-Mutation, die sich in erster Remission befinden, die Durchführung einer Erhaltungstherapie im Anschluss an die Konsolidierungstherapie empfohlen. Die Auswahl des in der Erhaltungstherapie eingesetzten Wirkstoffes soll unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus erfolgen.

Für die Erhaltungstherapie nach einer Chemotherapie stehen entsprechend ihres Zulassungsstatus die Wirkstoffe Midostaurin und orales Azacitidin zur Verfügung. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass einer dieser Wirkstoffe konkret im Anwendungsgebiet der FLT3-mutierten AML bevorzugt empfohlen wird.

Wie bereits oben ausgeführt, kann Midostaurin unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegenden Nutzenbewertung bestimmt werden.

Orales Azacitidin ist als Erhaltungstherapie für Personen, die eine komplette Remission oder eine komplette Remission mit unvollständiger Regeneration des Blutbildes nach einer Induktionstherapie mit oder ohne Konsolidierungstherapie erreicht haben und die nicht für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen geeignet sind, einschließlich derer, die sich dagegen entschieden haben, zugelassen. In der zulassungsrelevanten Studie CC-486-AML-001 konnte für Personen mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko ein Überlebensvorteil gezeigt werden.

Dieser Vorteil bestand auch für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten, deren AML eine FLT3-Mutation aufwies.

Gemäß vorliegender Evidenz bietet eine Erhaltungstherapie im Anschluss an eine Transplantation Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens. Für die Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Erhaltungstherapie der AML nach einer Stammzelltransplantation nicht zugelassen.

Im Rahmen von zwei randomisierten kontrollierten Studien zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, konnte durch eine Erhaltungstherapie mit Sorafenib gegenüber beobachtendem Abwarten das Risiko für Rezidiv oder Tod signifikant reduziert und das Gesamtüberleben verlängert werden. 3·4

Entsprechend der vorliegenden Evidenz kommt Sorafenib zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, infrage. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 18. August 2022 beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Sorafenib in der Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation zur Behandlung von Erwachsenen mit AML und einer FLT3-ITD-Mutation zu beauftragen.

Bei der abgrenzbaren Gruppe der Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD-Mutation nach allogener Stammzelltransplantation in der Konsolidierung ist der Einsatz von Sorafenib als nicht zugelassene Therapieoption in der Erhaltungstherapie medizinisch notwendig.

Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Sorafenib in Abwesenheit anderer zugelassener Arzneimittel konkret für die Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.

3 Burchert A, Bug G, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Röhlig C et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2020; 38(26):2993-3002. Doi: 10.1200/JCO.19.03345.

4 Xuan L, Wang Y, Huang F, Fan Z, Xu Y, Sun J et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(9):1201-12. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30455-1.

Für Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der Konsolidierungstherapie eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben und die keine FLT3-ITD-Mutation aufweisen, trifft keine der oben genannten Empfehlungen zu. Für Patientinnen und Patienten ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation erachtet der G-BA daher beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Erhaltungstherapie.

Seit Ende Dezember 2023 ist Quizartinib als Erhaltungstherapie für AML-Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-ITD Mutation zugelassen. Es handelt sich um eine neue Behandlungsoption, zu der in der vorliegenden Evidenz keine Therapieempfehlungen vorhanden sind. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird Quizartinib nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zusammenfassend bestimmt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erhaltungstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Azacitidin, Sorafenib und beobachtendem Abwarten unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Midostaurin wie folgt bewertet:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3 Mutation aufweisen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Midostaurin zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Studie RATIFY sowie die Studien A2220 und AMLSG 16-10 vor.

Studie RATIFY

RATIFY ist eine abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie. An der Studie nahmen Erwachsene zwischen 18 und 60 Jahren mit neu diagnostizierter AML, die eine FLT3-Mutation aufweisen, teil. Die Studie wurde zwischen 2008 und 2022 in 177 Studienzentren in Europa, Australien und Amerika durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer hat den Datenschnitt vom 26. März 2022 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die präspezifizierte Analyse zum Gesamtüberleben, die 10-Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin/des letzten Patienten oder nach 509 Todesfällen geplant war.

In der Studie RATIFY wurde Midostaurin gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin als Induktionstherapie, in Kombination mit hochdosiertem Cytarabin als Konsolidierungstherapie und als Monotherapie zur Erhaltungstherapie

verglichen. Insgesamt wurden 717 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (Midostaurin: N = 360; Placebo: N = 357). 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).

In der Induktionsphase wurde Midostaurin oder Placebo in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin im 7+3-Schema verglichen. Midostaurin oder Placebo wurde im Anschluss an die Chemotherapie gegeben. Patientinnen und Patienten, die nach dem ersten Zyklus keine komplette Remission erreichten, erhielten einen weiteren Zyklus der Induktionstherapie.

Patientinnen und Patienten, die durch die Induktionstherapie eine komplette Remission erreichten, erhielten eine Konsolidierungstherapie mit Midostaurin oder Placebo in Kombination mit hochdosiertem Cytarabin. Zudem konnten die Patientinnen und Patienten nach ärztlichem Ermessen auch eine Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie erhalten. Die Stammzelltransplantation war jedoch nicht Teil der Studienbehandlung. Im Anschluss an die Konsolidierungstherapie wurde eine Erhaltungstherapie mit täglicher Gabe von Midostaurin oder Placebo über 12 Zyklen à 28 Tage durchgeführt.

Unter anderem durch das potentielle Vorhandensein von altersassoziierten, biologisch ungünstigen Subentitäten der AML und durch mögliche Komorbiditäten weisen ältere Patientinnen und Patienten mit AML eine wesentlich schlechtere Prognose im Vergleich zu jüngeren Patientinnen und Patienten auf. Da die RATIFY-Studie nur mit Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 60 Jahren durchgeführt wurde, bestehen hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf ältere Patientinnen und Patienten Unsicherheiten, insbesondere auch, da die in der Studie eingesetzte Dosierung von hochdosiertem Cytarabin (3 g/m^2) in der Konsolidierungstherapie nicht den Empfehlungen für ältere, „fitte“ Patienten von $1,5 \text{ g/m}^2$ entspricht. Aktualisierte Empfehlungen verweisen auch für jüngere Patientinnen und Patienten auf eine maximale Dosierung von $1,5 \text{ g/m}^2$ Cytarabin im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Konsolidierungsphase

Für die Konsolidierungstherapie stellt eine patientenindividuelle Therapie aus Chemotherapie und allogener Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Eine Stammzelltransplantation, obwohl nicht Teil der Studienbehandlung, wurde im Studienverlauf für 60,8 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 55,5 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm dokumentiert. Dabei wurden 86,3 % der Stammzelltransplantationen im Interventionsarm und 88,9 % der Stammzelltransplantationen im Vergleichsarm als „allogene“ Stammzelltransplantation gekennzeichnet. Der pharmazeutische Unternehmer gibt in seiner schriftlichen Stellungnahme an, dass mehr als 75 % der Stammzelltransplantationen vor der Erhaltungstherapie durchgeführt wurden. Im Rahmen der mündlichen Anhörung im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde seitens der DGHO erläutert, dass eine Stammzelltransplantation nicht zwingend direkt im Anschluss an eine Induktionstherapie, sondern auch nach Überbrückung mit einem oder maximal zwei Konsolidierungszyklen durchgeführt werden kann. Der konkrete Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach maximal zwei Konsolidierungszyklen eine allogene Stammzelltransplantation erhalten

haben, geht aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nicht hervor.

Da die Stammzelltransplantation nicht Teil der Studienbehandlung war, wurden im Rahmen der Studie RATIFY die Entscheidungskriterien für die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation nicht dokumentiert. Es ergeben sich daher Unsicherheiten dahingehend, ob für alle Patientinnen und Patienten, für die basierend auf den patientenindividuellen Entscheidungskriterien die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation angezeigt war, auch tatsächlich durchgeführt wurde. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde seitens der DGHO ausgeführt, dass der Anteil der stammzelltransplantierten Patientinnen und Patienten der Studie RATIFY ausreichend repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext sei und sich die Entscheidungskriterien für die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation zwischen dem Studienzeitraum der RATIFY-Studie und dem aktuellen Versorgungskontext nicht wesentlich verändert hätten. Hierbei wurden als wesentliche Entscheidungsfaktoren im klinischen Versorgungskontext die Komorbidität und der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten genannt, welche auch Bestandteil der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie definierten patientenindividuellen Kriterien für die Therapieentscheidung sind.

Die Umsetzung der zweckmäßigen patientenindividuellen Therapie in der Konsolidierungsphase ist somit mit Unsicherheiten behaftet, wird aber insgesamt für eine Bewertung der Studiendaten als hinreichend erachtet.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erhaltungsphase

Für die Erhaltungstherapie stellt eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind), 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) unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

In der RATIFY-Studie wurde im Vergleichsarm in der Erhaltungstherapie ein Placebo eingesetzt. Unter Berücksichtigung von entsprechenden Aspekten in der Studiendurchführung als eine hinreichende Annäherung an beobachtendes Abwarten erachtet wird. Das beobachtende Abwarten stellt gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patientinnen und Patienten mit FLT3-TKD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation eine geeignete Behandlungsoption dar, deren Anteil in der Studie RATIFY jedoch bei nur 11,7 % liegt (84 von 717 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten). Darüber hinaus ist keine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Azacitidin, Sorafenib und beobachtendem Abwarten erfolgt, weshalb die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erhaltungsphase in der Studie RATIFY insgesamt nicht umgesetzt ist.

Zu den vorgelegten Zusatzanalysen

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer drei Zusatzanalysen vorgelegt.

In der Zusatzanalyse 1 betrachtet der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Patientinnen und Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in der Erhaltungstherapie für die

stammzelltransplantierten Patientinnen und Patienten aus den eingereichten Daten nicht beurteilbar. Zudem ist das Anwendungsgebiet von Midostaurin nicht bezüglich der Durchführung einer Stammzelltransplantation eingeschränkt. Die Zusatzanalyse 1 wird als nicht geeignet für die Nutzenbewertung erachtet und nicht herangezogen.

In der Zusatzanalyse 2 betrachtet der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich stammzelltransplantierte Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-TKD-Mutation. Die Patientinnen und Patienten mit FLT3-TKD-Mutation stellen nur eine kleine Subgruppe des vorliegenden Anwendungsgebiets dar. Entsprechend adressiert die vorgelegte Zusatzanalyse 2 lediglich 11,7 % der Studienpopulation der RATIFY-Studie. Daher wird die Aussagekraft dieser Zusatzanalyse insgesamt als zu gering bewertet, um hinreichend sichere Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin abzuleiten.

In der Zusatzanalyse 3 zensiert der pharmazeutische Unternehmer die Patientinnen und Patienten zum Beginn der Erhaltungstherapie und legt hierzu Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Ereignisfreies Überleben (EFS) und zum krankheitsfreies Überleben (DFS) vor. In dieser Zusatzanalyse werden somit ausschließlich die Behandlungsphasen der Induktions- und Konsolidierungstherapie betrachtet, welche einen Beobachtungszeitraum von lediglich 6 Monaten umfassen. Dieser Zeitraum wird unter Berücksichtigung der 10-jährigen Nachbeobachtung in der Studie RATIFY nicht als hinreichend erachtet, um darauf basierend eine Bewertung des Zusatznutzens durchzuführen. Zudem treten nach 6 Monaten weitere der vom Endpunkt EFS umfassten Ereignisse in relevantem Ausmaß auf. Es kann bei einer alleinigen Betrachtung dieser Therapiephasen nicht hinreichend sicher abgeleitet werden, dass der in diesem Zeitraum beobachtete Effekt in der Erhaltungsphase bzw. in der Nachbeobachtung bestehen bleibt. Unabhängig von diesen Gesichtspunkten umfasst das zugelassene Anwendungsgebiet von Midostaurin als festen Bestandteil auch die Erhaltungstherapie. Die vorgelegte Zusatzanalyse 3 ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet von Midostaurin bestehend aus Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie nicht geeignet. Daher wird die Zusatzanalyse 3 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Fazit zur Eignung der Daten der RATIFY-Studie

In der Gesamtschau ist festzustellen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erhaltungstherapie in der Studie RATIFY nicht umgesetzt wurde. Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Zusatzanalysen stellen keine hinreichend geeignete Datengrundlage für Bewertung dar. Die Studiendaten der Studie RATIFY erlauben somit keine Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der vorliegenden zweckmäßige Vergleichstherapie.

Studie A2220

Die Studie A2220 besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil der Studie ist eine offene, einarmige Studie, die das Risikoprofil und die Verträglichkeit von Midostaurin bei japanischen Patientinnen und Patienten untersucht.

Der zweite Studienteil wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt und schloss auch Patientinnen und Patienten außerhalb Japans ein. Insgesamt wurden 62 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (Midostaurin: N = 30; Placebo: N = 32). 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 zweite Teil

dieser Studie wurde analog zur RATIFY-Studie durchgeführt. Die Patientinnen und Patienten in Japan konnten jedoch auch mit dem JALSG-Schema in der Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt werden. Das JALSG-Schema besteht aus den gleichen Wirkstoffen wie in der RATIFY-Studie, weist jedoch Unterschiede in der Dosierung und im Dosierungsintervall auf. Auch in dieser Studie war eine Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie nicht explizit vorgesehen, konnte aber nach ärztlichem Ermessen im Anschluss an eine Induktionstherapie durchgeführt werden. Die Studienmedikation wurde vor einer Stammzelltransplantation abgesetzt und durfte im Anschluss nicht wieder aufgenommen werden.

Analog zur RATIFY-Studie wurde in der Erhaltungstherapie der Studie A2220 die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Die Studie A2220 ist daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Studie AMLSG 16-10

AMLSG ist eine einarmige Studie, an der 440 Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren mit einer FLT3-ITD-Mutation und diagnostizierter AML, AML-assoziiertes myeloisches Vorläufer-Neoplasie oder akuter Leukämie mit unklarer Linienzugehörigkeit eingeschlossen wurden. Eine Behandlung der Erkrankung mit Chemotherapie durfte nicht erfolgt sein.

Die Patientinnen und Patienten erhielten eine Induktionstherapie entsprechend der RATIFY-Studie. Als Konsolidierungstherapie sollte primär eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Falls Patientinnen und Patienten nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet waren, wurden sie im Rahmen der Konsolidierungstherapie mit 4 Zyklen Cytarabin behandelt. Im Anschluss an die Konsolidierungstherapie erhielten alle Patientinnen und Patienten eine einjährige Erhaltungstherapie mit Midostaurin.

In der Studie AMLSG 16-10 wurde Midostaurin nicht gemäß seiner Zulassung als Erhaltungstherapie nach Stammzelltransplantation eingesetzt. Midostaurin ist ausschließlich als Erhaltungstherapie nach Konsolidierung mit Hochdosischemotherapie zugelassen.

Die Ergebnisse der AMLSG 16-10-Studie wurden mit einer externen Kontrollkohorte verglichen, die aus 415 Patientinnen und Patienten aus 5 Studien zwischen 1993 und 2009 bestand. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten eine Induktionstherapie mit 1 bis 3 Zyklen Idarubicin, Cytarabin und Etoposid, gefolgt von einer hochdosierten Cytarabin-basierten Konsolidierungstherapie. Die Entscheidung über die Durchführung einer Stammzelltransplantation oblag dem Ermessen der Ärztin oder des Arztes. Eine Induktionstherapie bestehend aus Idarubicin, Cytarabin und Etoposid stellt keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Zudem wurde eine Erhaltungstherapie überwiegend nicht durchgeführt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde ein weiterer Vergleich zwischen der AMLSG 16-10 Studie und dem Kontrollarm der RATIFY Studie durchgeführt und eingereicht.

Aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den externen Kontrollkohorten und der nicht zulassungskonformen Anwendung von Midostaurin in der Studie AMLSG 16-10 sind die Studiendaten sowie die vorgelegten indirekten Vergleiche für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Gesamtbewertung

Für die vorliegende Neubewertung von Midostaurin aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Grenze des Orphan-Drugs legt der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens in der Behandlung der neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation die Ergebnisse aus den Studien RATIFY, A2220 und AMLSG 16-10 vor. Die Studien A2220 und AMLSG 16-10 sowie der mit der Studie AMLSG 16-10 Studie vorgelegte indirekte Vergleiche sind für die Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der nicht zulassungskonformen Anwendung von Midostaurin nicht geeignet.

Bei der Studie RATIFY handelt es sich eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Anwendung von Midostaurin in der Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. In Bezug auf die die Erhaltungstherapie ist die vorliegende zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie RATIFY nicht umgesetzt. Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Zusatzanalysen stellen keine hinreichend geeignete Datengrundlage für Bewertung dar. Die Studiendaten der Studie RATIFY erlauben somit keine Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der vorliegenden zweckmäßige Vergleichstherapie.

Insgesamt geht aus der vorliegenden Leitlinienempfehlung und der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaft im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eindeutig hervor, dass die Induktions- und Konsolidierungstherapie mit einer Midostaurin-Kombinationstherapie in der vorliegenden Indikation bei Vorliegen einer FLT3-Mutation den aktuellen Therapiestandard darstellt und Midostaurin in der aktuellen klinischen Versorgungssituation ein entsprechend hoher Stellenwert in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und FLT3-Mutation beigemessen wird. Unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV kann Midostaurin in diesem Verfahren jedoch nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegenden Nutzenbewertung bestimmt werden. In der Erhaltungstherapie werden in Abhängigkeit von der Induktions- und Konsolidierungstherapie neben Midostaurin weitere Arzneimittel empfohlen.

Somit ist ein Zusatznutzen von Midostaurin bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten in kompletter Remission gegenüber der für den vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Rydapt mit dem Wirkstoff Midostaurin aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze. Rydapt wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Midostaurin legt der pharmazeutische Unternehmer die Studiendaten der Studien RATIFY, A2220 und AMLSG 16-10 vor.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Induktionschemotherapie gefolgt von einer patientenindividuellen Konsolidierungstherapie unter Auswahl von Chemotherapie und allogener Stammzelltransplantation und eine anschließende patientenindividuelle Erhaltungstherapie unter Auswahl von Azacitidin, Sorafenib und beobachtendes Abwarten bestimmt.

Die Studien A2220 und AMLSG 16-10 sowie der mit der Studie AMLSG 16-10 Studie vorgelegten indirekten Vergleiche sind für die Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der nicht zulassungskonformen Anwendung von Midostaurin nicht geeignet.

In Bezug auf die Erhaltungstherapie ist die vorliegende zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie RATIFY nicht umgesetzt. Die Studiendaten der Studie RATIFY erlauben somit keine Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für einen Vergleich gegenüber der für den vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten Daten vor.

Ein Zusatznutzen von Midostaurin ist daher nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A23-110) zugrunde gelegt.

Als Obergrenze berücksichtigt der G-BA die im Dossier angegebene Patientenzahl des pharmazeutischen Unternehmers. Die Angabe des pharmazeutischen Unternehmers ist mit verschiedenen Unsicherheiten behaftet.

Zur Ermittlung der Inzidenz nutzt der pharmazeutische Unternehmer eine Routinedatenanalyse. Inwieweit die verwendeten Diagnosecodes geeignet sind, ausschließlich neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten zu erfassen, ist unklar. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer keinen Studienbericht zur Routinedatenanalyse vor, sodass das methodische Vorgehen der Routinedatenanalyse nicht vollständig nachvollziehbar ist.

Zusätzliche Unsicherheiten bestehen hinsichtlich des Anteilswertes für eine FLT3-Mutation, der sich nicht ausschließlich auf neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten bezieht. Die Übertragbarkeit dieses Anteilswertes auf inzidente Fallzahlen ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Anteilswerte für Patientinnen und Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, wurden unabhängig vom FLT3-Mutationsstatus ermittelt. Es ist unklar, ob sich diese Anteilswerte auf sowie eine ausschließlich FLT3-mutierte AML-Population übertragen lassen. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten, ob die berücksichtigten OPS-Codes die Gesamtheit der durchgeführten intensiven Chemotherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden. Dies führt zu weiteren Unsicherheiten hinsichtlich des ermittelten Anteilswertes für die Eignung für eine intensive Chemotherapie.

Als Untergrenze wird die Patientenzahl aus der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin (Beschluss vom 05.04.2017) herangezogen. Durch die Verwendung der Untergrenze aus dem Erstbeschluss wird die Gesamtspanne der Patientenzahl vergrößert und den beschriebenen Unsicherheiten besser Rechnung getragen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rydapt (Wirkstoff: Midostaurin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. März 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Midostaurin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

FLT3-Nachweis

Vor der Einnahme von Midostaurin muss eine FLT3-Mutation (als interne Tandemduplikation [ITD] oder in der Tyrosinkinasedomäne [TKD]) mit einem validierten Test bestätigt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für Sorafenib als Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD Mutation nach Stammzelltransplantation liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Zulassung vor. Für die Kostenkalkulation im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Therapie legt der G-BA das Behandlungsschema der NCCN Leitlinie zugrunde.⁵

Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2024 (4 210,59 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (seit dem 28. März 2024: 250 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

⁵ 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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Induktionstherapie				
Midostaurin	<u>2x täglich an Tag 8 - 21:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	14	14 - 28
Cytarabin	<u>Tag 1 - 7:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	7	7 - 14
Daunorubicin	<u>Tag 1 - 3:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	3	3 - 6
Konsolidierungstherapie				
Midostaurin	<u>Tag 8 - 21:</u> 28-Tage-Zyklus	4	14	56
Cytarabin	<u>2x täglich an Tag 1, 3, 5:</u> 28-Tage-Zyklus	4	3	12
Erhaltungstherapie				
Midostaurin	<u>2x täglich an Tag 1-28:</u> 28-Tage-Zyklus	6,9 - 7,7	28	194 - 218
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Induktionstherapie				
Cytarabin + Daunorubicin				
Cytarabin	<u>Tag 1 - 7:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	7	7 - 14
Daunorubicin	<u>Tag 1 - 3:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	3	3 - 6
Cytarabin + Idarubicin				
Cytarabin	<u>Tag 1 - 7:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	7	7 - 14
Idarubicin	<u>Tag 1 - 3:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	3	3 - 6
Cytarabin + Mitoxantron				
Cytarabin	<u>Tag 1 - 7:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	7	7 - 14
Mitoxantron	<u>Tag 1 - 3:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	3	3 - 6
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Daunorubicin/ Cytarabin (liposomale Formulierung)	<u>1. Zyklus:</u> Tag 1, 3, 5 <u>2. Zyklus:</u> Tag 1, 3 28-Tage-Zyklus	1 - 2	1. Zyklus: 3 2. Zyklus: 2	3 - 5
Konsolidierungstherapie				
Hochdosis Cytarabin				
Cytarabin	<u>2x täglich an</u> <u>Tag 1, 3, 5:</u> 28-Tage-Zyklus	4	3	12
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)				
Daunorubicin/ Cytarabin (liposomale Formulierung)	<u>Tag 1, 3:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	2	2 - 4
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation				
Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	einmalig	12,4 (mittlere Verweildauer)	12,4	Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie
allogene Stammzelltransfusion	einmalig	34,4 - 37,8 (mittlere Verweildauer)	34,4 - 37,8	allogene Stammzelltransfusion
Erhaltungstherapie				
Orales Azacitidin	<u>Tag 1 - 14:</u> 28-Tage-Zyklus	7 - 10,8	14	98 - 151
Sorafenib ⁵	<u>Tag 1 - 28:</u> 28-Tage-Zyklus	5,6 - 9,3	28	158-260

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁶.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Induktionstherapie					
Midostaurin	50 mg	100 mg	4 x 25 mg	14 - 28	56 - 112 x 25 mg
Cytarabin	200 mg/m ²	382 mg	4 x 100 mg	7 - 14	28 - 56 x 100 mg
Daunorubicin	60 mg/m ²	114,6 mg	6 x 20 mg	3 - 6	18 - 36 x 20 mg
Konsolidierungstherapie					
Midostaurin	50 mg	100 mg	4 x 25 mg	56	224 x 25mg
Cytarabin	3 g/m ²	2 x 5,73 g	2 x 5000 mg 1 x 2000 mg	12	24 x 5000 mg 12 x 2000 mg
Erhaltungstherapie					
Midostaurin	50 mg	100 mg	4 x 25 mg	201 - 225	776 - 872 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Induktionstherapie					
Cytarabin + Daunorubicin					
Cytarabin	100 - 200 mg/m ²	191 - 382 mg	2 - 4 x 100 mg	7 - 14	14 - 56 x 100 mg
Daunorubicin	60 mg/m ²	114,6 mg	6 x 20 mg	3 - 6	18 - 36 x 20 mg
Cytarabin + Idarubicin					
Cytarabin	100 - 200 mg/m ²	191 - 382 mg	2 - 4 x 100 mg	7 - 14	14 - 56 x 100 mg
Idarubicin	12 mg/m ²	22,92 mg	1 x 20 mg 1 x 5 mg	3 - 6	3 - 6 x 20 mg 3 - 6 x 5 mg
Cytarabin + Mitoxantron					
Cytarabin	100 mg/m ²	191 mg	2 x 100 mg	7 - 14	14 - 28 x 100 mg
Mitoxantron	12 mg/m ²	22,92 mg	1 x 25 mg	3 - 6	3 - 5 x 25 mg
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)					
Daunorubicin/ Cytarabin	44 mg/m ² / 100 mg/m ²	84,0 mg / 191,0 mg	2 x 44 mg / 100 mg	3 - 5	6 - 10 x 44 mg /100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
(liposomale Formulierung)					
Konsolidierungstherapie					
Hochdosis Cytarabin					
Cytarabin	3 g/m ²	2 x 5,73 g	2 x 5000 mg + 1 x 2000 mg	12	24 x 5000 mg 12 x 2000 mg
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)					
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	29 mg/m ² / 65 mg/m ²	55,4 mg / 124,2 mg	2 x 44 mg / 100 mg	1 - 2	4 - 8 x 44 mg / 100 mg
Erhaltungstherapie					
Orales Azacitidin	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	98 - 151	98 - 151 x 300 mg
Sorafenib ⁵	<u>Zyklus 1 - 3:</u> 200 mg <u>ab Zyklus 4:</u> 400 mg	400 - 800 mg	2 - 4 x 200 mg	158 - 260	464 - 872 x 200 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Stationäre Behandlungen:

Berechnungs-jahr	DRG	Mittlere Verweildauer [d]	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundebasisfallwert	Pflegeerlösbewertungsrelation	Pflegeentgeltwert	Fallpauschalenerlös	Pflegeerlös	Summe Fallpauschalenerlös und Pflegeerlös
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation									
2024	R60D	12,4	1,835	4 210,59 €	1,0441	250 €	7 726,43 €	3236,71	10.963,14 €
2024	A04D	37,8	10,265	4 210,59 €	1,7827	250 €	43 221,71 €	16 846,52	60.068,22 €
2024	A04E	34,4	8,985	4 210,59 €	1,9317	250 €	37 832,15 €	16 612,62	54.444,77 €

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Induktionstherapie					
Midostaurin 25 mg	4 x 28 WKA	15 991,76	2,00 €	910,00 €	15 079,76 €
Cytarabin 100 mg	10 IIO	48,87 €	2,00 €	1,78 €	45,09 €
Daunorubicin 20 mg	1 PII	46,11 €	2,00 €	8,66 €	35,45 €
Konsolidierungstherapie					
Midostaurin 25 mg	4 x 28 WKA	15 991,76	2,00 €	910,00 €	15 079,76 €
Cytarabin 5000 mg	1 IIL	194,65 €	2,00 €	8,70 €	183,95 €
Cytarabin 2000 mg	1 IIL	77,06 €	2,00 €	3,12 €	71,94 €
Erhaltungstherapie					
Midostaurin 25 mg	4 x 28 WKA	15 991,76	2,00 €	910,00 €	15 079,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Induktionstherapie					
Cytarabin + Daunorubicin					
Cytarabin 100 mg	10 IIO	48,87 €	2,00 €	1,78 €	45,09 €
Daunorubicin 20 mg	1 PII	46,11 €	2,00 €	8,66 €	35,45 €
Cytarabin + Idarubicin					
Cytarabin 100 mg	10 IIO	48,87 €	2,00 €	1,78 €	45,09 €
Idarubicin 5 mg	1 IFK	181,53 €	2,00 €	8,08 €	171,45 €
Idarubicin 20 mg	1 IFK	678,36 €	2,00 €	31,66 €	644,70 €
Cytarabin + Mitoxantron					
Cytarabin 100 mg	10 IIO	48,87 €	2,00 €	1,78 €	45,09 €
Mitoxantron 25 mg	1 IFL	366,28 €	2,00 €	19,65 €	344,63 €
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)					
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) 44 mg/100 mg	1 PIK	6 370,01 €	2,00 €	360,50 €	6 007,51 €
Konsolidierungstherapie					
Hochdosis Cytarabin					
Cytarabin 5000 mg	1 IIL	194,65 €	2,00 €	8,70 €	183,95 €
Cytarabin 2000 mg	1 IIL	77,06 €	2,00 €	3,12 €	71,94 €
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)					
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) 44 mg/100 mg	1 PIK	6 370,01 €	2,00 €	360,50 €	6 007,51 €
Erhaltungstherapie					
Orales Azacitidin 300 mg	14 FTA	17 619,24 €	2,00 €	1 002,95 €	16 614,29 €
Sorafenib 200 mg	112 FTA	371,26 €	2,00 €	17,08 €	352,18 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; IFL = Infusionsflaschen; IIL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions-					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
oder Infusionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1 Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Midostaurin (Rydapt); Fachinformation für Rydapt® 25 mg Weichkapseln; Stand: Juni 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Vor dem Hintergrund der mit dem ALBVVG eingeführten gesetzlichen Vorgaben zur ausnahmsweisen Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie überprüft und am 28. November 2023 neu bestimmt.

Am 13. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO 6 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Midostaurin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. November 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Midostaurin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 25. März 2024 statt.

Mit Schreiben vom 27. März 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. April 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. November 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. März 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Ggf.: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. März 2024 17. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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)

Midostaurin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Grenze: akute myeloische Leukämie (AML), FLT3-Mutation)

Vom 2. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. März 2024 (BAnz AT 21.05.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Midostaurin in der Fassung des Beschlusses vom 5. April 2018 (BAnz AT 24.04.2018 B3) werden aufgehoben.**
- 2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Midostaurin in der Fassung des Beschlusses vom 05. April 2018 zu dem Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL)“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Midostaurin

Beschluss vom: 2. Mai 2024

In Kraft getreten am: 2. Mai 2024

BAnz AT TT. MM JJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. September 2017):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Mai 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine Induktionschemotherapie:
 - 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, 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 allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)
 - 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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Midostaurin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin, gefolgt von Midostaurin in Kombination mit Cytarabin, gefolgt von Midostaurin-Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:8

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen

ca. 380 bis 1040 Patientinnen und Patienten

8 Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-110) und dem Addendum (A24.34), sofern nicht anders indiziert.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rydapt (Wirkstoff: Midostaurin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. März 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Midostaurin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

FLT3-Nachweis

Vor der Einnahme von Midostaurin muss eine FLT3-Mutation (als interne Tandemduplikation [ITD] oder in der Tyrosinkinasedomäne [TKD]) mit einem validierten Test bestätigt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten⁹:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Induktionstherapie (Midostaurin + Cytarabin + Daunorubicin)	
Midostaurin	7 539,88 € - 15 079,76 €
Cytarabin	135,27 € - 270,54 €
Daunorubicin	638,10 € - 1 276,20 €
Gesamt	8 313,25 € - 16 626,50 €
Konsolidierungstherapie (Midostaurin + Cytarabin)	
Midostaurin	30 159,52 €
Cytarabin	5 278,08 €
Gesamt	35 437,60 €
Erhaltungstherapie	
Midostaurin	104 481,19 € - 117 406,70 €

⁹ Es werden nur die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamtkosten ¹⁰	154 848,27 € - 161 008,29 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Induktionstherapie	
Cytarabin + Daunorubicin	
Cytarabin	90,18 € - 270,54 €
Daunorubicin	638,10 € - 1 276,20 €
Gesamt	728,28 € - 1 546,74 €
Cytarabin + Idarubicin	
Cytarabin	90,18 € - 270,54 €
Idarubicin	2 448,45 € - 4 896,90 €
Gesamt	2 538,63 € - 5 167,44 €
Cytarabin + Mitoxantron	
Cytarabin	90,18 € - 135,27 €
Mitoxantron	1 033,89 € - 2 067,78 €
Gesamt	1 124,07 € - 2 203,05 €
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	36 045,06 € - 60 075,10 €
Konsolidierungstherapie	
Hochdosis Cytarabin	
Cytarabin	5 278,08 €
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	24 030,04 € - 48 060,08 €
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation (alloSZT)	
alloSZT	65 407,91 € - 71 031,36 €
Erhaltungstherapie	
Orales Azacitidin	
Azacitidin	116 300,03 € - 179 196,99 €
Sorafenib	
Sorafenib	1 459,03 € - 2 741,97 €
Gesamtkosten	

¹⁰ Bei Patientinnen und Patienten, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten, sollte Midostaurin 48 Stunden vor der Konditionierungstherapie für die SCT abgesetzt werden. Die Gesamtkosten sind daher für diese Patientinnen und Patienten abweichend.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
I: Cytarabin + Daunorubicin K: Hochdosis Cytarabin E: Orales Azacitidin	122 989,58 € - 138 965,77 €
I: Cytarabin + Idarubicin K: Hochdosis Cytarabin E: Orales Azacitidin	126 610,28 € - 140 776,12 €
I: Cytarabin + Mitoxantron K: Hochdosis Cytarabin E: Orales Azacitidin	123 781,16 € - 139 316,47 €
I: Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) K: Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) E: Orales Azacitidin	224 435,21 € - 239 254,09 €
I: Cytarabin + Daunorubicin K: alloSZT E: Sorafenib	67 997,71 € - 74 967,89 €
I: Cytarabin + Idarubicin K: alloSZT E: Sorafenib	69 808,06 € - 78 588,59 €
I: Cytarabin + Mitoxantron K: alloSZT E: Sorafenib	68 393,50 € - 75 624,20 €
I: Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) K: alloSZT E: Sorafenib	103 314,49 € - 133 496,25 €
I: Cytarabin + Daunorubicin K: alloSZT E: beobachtendes Abwarten	66 136,19 € - 72 578,10 €
I: Cytarabin + Idarubicin K: alloSZT E: beobachtendes Abwarten	67 946,54 € - 76 198,80 €
I: Cytarabin + Mitoxantron K: alloSZT E: beobachtendes Abwarten	66 531,98 € - 73 234,41 €
I: Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) K: alloSZT E: beobachtendes Abwarten	101 452,97 € - 131 106,46 €
I: Induktionstherapie K: Konsolidierungstherapie E: Erhaltungstherapie	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Induktionstherapie					
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	7	7 - 14	700 € - 1 400 €
Daunorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3 - 6	300 € - 600 €
Konsolidierungstherapie					
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	6	24	2 400 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Induktionstherapie					
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)					
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2 - 3	3 - 5	300 € - 500 €
Cytarabin + Daunorubicin/Idarubicin/Mitoxantron					
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	7	7 - 14	700 € - 1 400 €
Daunorubicin/Idarubicin/Mitoxantron	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3 - 6	300 € - 600 €
Konsolidierungstherapie					
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)					
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	2 - 4	200 € - 400 €
Hochdosis Cytarabin					

Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	6	24	2 400 €
-----------	---	-------	---	----	---------

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Mai 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Beschluss vom: 02.05.2024

Veröffentlicht am: 17.06.2024 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?9>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. November 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Midostaurin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 12. April 2024 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Midostaurin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: akute myeloische Leukämie, FLT3-Mutation)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Midostaurin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: akute myeloische Leukämie, FLT3-Mutation)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Midostaurin
- **Handelsname:** Rydapt
- **Therapeutisches Gebiet:** akute myeloische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma AG
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.02.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.03.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-11-15-D-991)

Modul 1

(PDF 450,62 kB)

Modul 2

(PDF 270,00 kB)

Modul 3

(PDF 1,14 MB)

Modul 4

(PDF 40,35 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,36 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1008/>

15.02.2024 - Seite 1 von 4

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine Mutation von FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Midostaurin in Kombination mit einer Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion gefolgt von Midostaurin in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung gefolgt von einer Midostaurin-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen in kompletter Remission:

- 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, 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 allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)
 - Sorafenib (nur für Personen mit FLT-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation)
 - beobachtendes Abwarten (nur für Personen ohne FLT-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation)

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

Stand der Information: November 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 722,93 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1008/>

15.02.2024 - Seite 2 von 4

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.03.2024
 - Mündliche Anhörung: 25.03.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 18.03.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.03.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Midostaurin - 2023-11-15-D-991*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 25.03.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.03.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Midostaurin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: akute myeloische Leukämie, FLT3-Mutation) -

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.11.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. März 2024 um 12:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Midostaurin**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	07.03.2024
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	27.02.2024
Servier Deutschland GmbH	29.02.2024
Astellas Pharma GmbH	07.03.2024
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	07.03.2024
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.03.2024
DGHO	11.03.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Fr. Merker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Ehness	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Hentschke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Docter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Meyer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Fischer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Servier Deutschland GmbH						
Hr. Dr. Weidl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Riediger-Röhm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Astellas Pharma GmbH						
Fr. Zimmermann	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Yah	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Glogger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Kirschner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

DGHO						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Bullinger	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Röllig	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	07. März 2024
Stellungnahme zu	Midostaurin/Rydapt®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.11.2023 hat das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zur Neubewertung nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze für Midostaurin begonnen. Grundlage der Bewertung ist das von der Novartis Pharma GmbH am 13.11.2023 für Midostaurin eingereichte Dossier zur Nutzenbewertung.

Am 15.02.2024 hat der G-BA den Bericht zur Nutzenbewertung von Midostaurin in den Indikationen Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine Mutation von FLT3 aufweisen, und erwachsene Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose (advSM) veröffentlicht. Mit der Veröffentlichung der Dossierbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V auch dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Die Novartis Pharma GmbH nimmt als der für Midostaurin verantwortliche pharmazeutische Unternehmer zu allgemeinen und spezifischen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung.

Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine Mutation von FLT3 aufweisen.

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p><i>Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 467 376 515">Bedeutung</th> <th data-bbox="376 467 1099 515">Abkürzung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="163 515 376 563">AML</td> <td data-bbox="376 515 1099 563">Akute myeloische Leukämie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 563 376 611">AML-MRC</td> <td data-bbox="376 563 1099 611">AML mit myelodysplastischen Veränderungen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 611 376 659">AM-NutzenV</td> <td data-bbox="376 611 1099 659">Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 659 376 707">CR</td> <td data-bbox="376 659 1099 707">Complete remission <i>[dt. Komplettremission]</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 707 376 754">CR1</td> <td data-bbox="376 707 1099 754">First complete remission <i>[dt. erste Komplettremission]</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 754 376 874">CTCAE</td> <td data-bbox="376 754 1099 874">Common Terminology Criteria for Adverse Events <i>[dt. Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen]</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 874 376 922">DFS</td> <td data-bbox="376 874 1099 922">Disease-free survival <i>[dt. Krankheitsfreies Überleben]</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 922 376 1002">DGHO</td> <td data-bbox="376 922 1099 1002">Deutsche Gesellschaft für Hämatologische und medizinische Onkologie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1002 376 1050">EFS</td> <td data-bbox="376 1002 1099 1050">Event-free Survival <i>[dt. Ereignisfreies Überleben]</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1050 376 1161">EFSneu</td> <td data-bbox="376 1050 1099 1161">Event-free Survival <i>[dt. Ereignisfreies Überleben; Operationalisierung für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes]</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1161 376 1241">ELN</td> <td data-bbox="376 1161 1099 1241">European LeukaemiaNet <i>[dt. Europäische Leukämie Netz]</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1241 376 1289">FAS</td> <td data-bbox="376 1241 1099 1289">Full analysis set</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1289 376 1369">FLT3</td> <td data-bbox="376 1289 1099 1369">FMS-like tyrosine kinase 3 <i>[dt. FMS-artige Tyrosin-Kinase 3]</i></td> </tr> </tbody> </table>	Bedeutung	Abkürzung	AML	Akute myeloische Leukämie	AML-MRC	AML mit myelodysplastischen Veränderungen	AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung	CR	Complete remission <i>[dt. Komplettremission]</i>	CR1	First complete remission <i>[dt. erste Komplettremission]</i>	CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events <i>[dt. Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen]</i>	DFS	Disease-free survival <i>[dt. Krankheitsfreies Überleben]</i>	DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologische und medizinische Onkologie	EFS	Event-free Survival <i>[dt. Ereignisfreies Überleben]</i>	EFSneu	Event-free Survival <i>[dt. Ereignisfreies Überleben; Operationalisierung für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes]</i>	ELN	European LeukaemiaNet <i>[dt. Europäische Leukämie Netz]</i>	FAS	Full analysis set	FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3 <i>[dt. FMS-artige Tyrosin-Kinase 3]</i>	
Bedeutung	Abkürzung																												
AML	Akute myeloische Leukämie																												
AML-MRC	AML mit myelodysplastischen Veränderungen																												
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung																												
CR	Complete remission <i>[dt. Komplettremission]</i>																												
CR1	First complete remission <i>[dt. erste Komplettremission]</i>																												
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events <i>[dt. Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen]</i>																												
DFS	Disease-free survival <i>[dt. Krankheitsfreies Überleben]</i>																												
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologische und medizinische Onkologie																												
EFS	Event-free Survival <i>[dt. Ereignisfreies Überleben]</i>																												
EFSneu	Event-free Survival <i>[dt. Ereignisfreies Überleben; Operationalisierung für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes]</i>																												
ELN	European LeukaemiaNet <i>[dt. Europäische Leukämie Netz]</i>																												
FAS	Full analysis set																												
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3 <i>[dt. FMS-artige Tyrosin-Kinase 3]</i>																												

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung	
HR	Hazard ratio	
HSCT	haematopoietic stem cell transplantation [dt. hämatopoetische Stammzelltransplantation]	
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	
ITD	Interne Tandemduplikation	
KI	Konfidenzintervall	
N	Anzahl Patienten	
n	Anzahl Patienten mit Ereignis	
N*	Anzahl Patienten in der Analyse	
OS	Overall Survival [dt. Gesamtüberleben]	
PT	Preferred Term [dt. bevorzugter Begriff]	
RATIFY	Name der Studie CPKC412A2301 (2006-006852-37). 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)	
RCT	Randomized controlled trial [dt. Randomisierte kontrollierte Studie]	
RR	Risk Ratio [dt. relatives Risiko]	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
SGB V	Sozialgesetzbuch, fünftes Buch	
SOC	System Organ Class <i>[dt. Systemorganklasse]</i>	
SZT	Stammzelltransplantation	
t-AML	therapiebedingte AML	
TKD	Tyrosinkinase-Domäne	
UE	Unerwünschte Ereignisse	
vs.	versus	
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie	
<p>Präambel zur Stellungnahme</p> <p>Midostaurin ist seit 2017 für Patienten mit der seltenen akuten myeloischen Leukämie (AML) und FLT3-Mutation zugelassen.</p> <p>Der Umsatz von Midostaurin ist in den letzten Jahren weitgehend konstant geblieben: Die Indikation ist klein und das Anwendungsgebiet durch die Spezifik der FLT3- Mutation klar eingegrenzt.</p> <p>Durch das GKV-FinStG wurde die Umsatzgrenze für Orphan Drugs fast halbiert. Midostaurin wird daher einer erneuten Nutzenbewertung für Orphan Drugs (Orphan >30 Mio), das heißt einer Vollbewertung, unterzogen.</p> <p>Schon in der ersten Bewertung war die Studienlage für das Anwendungsgebiet AML so überzeugend, dass Midostaurin vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein „beträchtlicher Zusatznutzen“ zuerkannt wurde.</p> <p>Dieser Bewertung lag die randomisierte Studie (RCT) RATIFY mit eindrucklichen 5-Jahres-Daten zugrunde.</p>		

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Midostaurin wirkt so effektiv, dass AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die vor Midostaurin noch als Hochrisikopatienten galten, inzwischen nur noch ein intermediäres Risiko haben. Das bedeutet eine höhere Chance auf Langzeitüberleben für Patienten.</p> <p>Mit herausragenden klinischen Daten ist Midostaurin unverzichtbarer Bestandteil der Therapie und hat Alleinstellung im Anwendungsgebiet: Es könnte also Midostaurin nur mit Midostaurin verglichen werden.</p> <p>Im letzten Nutzenbewertungsverfahren wurde Midostaurin aufgrund der 5-Jahres-Daten bereits ein potenziell kurativer Therapieeffekt zugesprochen.</p> <p>Nun liegen die Ergebnisse des finalen 10-Jahres-Datenschnitts vor. Diese Ergebnisse bestätigen eindeutig den kurativen Therapieeffekt.</p> <p>Die aktuelle Neubewertung erfolgt aufgrund der formalen Veränderungen für Orphan Drugs.</p> <p>Die vom G-BA vormals anerkannten Studienergebnisse werden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nun nicht mehr berücksichtigt.</p> <p>Im klinischen Rahmen für Patienten hat Midostaurin seinen potenziell kurativen Wert in der 10-Jahresbetrachtung bestätigt.</p> <p>Im formalen Rahmen der gesetzlichen Regelungen hat Midostaurin nun scheinbar an Wert verloren.</p> <p>Mit dieser Stellungnahme wird dargelegt, dass der klinische Wert und Zusatznutzen von Midostaurin für die Patienten auch unter nun neu angelegten Rahmenbedingungen abzubilden ist – dass also Midostaurin weiterhin mit einem Zusatznutzen zu bewerten ist.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Midostaurin hat eine unverzichtbare klinische Bedeutung für die Versorgung von AML-Patienten mit FLT3-Mutation.</p> <p>Bei der AML handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit aggressivem, quasi-deterministischem Krankheitsverlauf. Durch die Zulassung von Midostaurin im Jahr 2017 hat sich die Therapiesituation von Patienten mit FLT3-mutierter AML dramatisch verbessert. Aufgrund der Behandlungsmöglichkeit mit Midostaurin werden Patienten mit einer FLT3-Mutation und internen Tandemduplikation (ITD) nicht mehr in die molekularzytogenetische ELN-Risikogruppe (<i>European LeukaemiaNet; ELN</i>) „Ungünstig“, sondern nur noch in die ELN-Risikogruppe „Intermediär“ eingestuft [1, 2]. Für die Patienten bedeutet dies eine bessere Chance auf Langzeitüberleben [3]. Mit Midostaurin steht den Patienten eine kurative Therapieoption zur Verfügung (siehe Abschnitt 2).</p> <p>Aufgrund des herausragenden patientenrelevanten Nutzens wird Midostaurin für die therapeutische Gesamtstrategie aus Induktion, Konsolidierung und Erhaltung geschlechts- und altersunabhängig in allen einschlägigen Leitlinien als Therapiestandard für FLT3-mutierte AML-Patienten empfohlen.</p> <p>Der G-BA hat Midostaurin in der ersten Nutzenbewertung vom 05.04.2018 auf Basis der Zulassungsstudie RATIFY, insbesondere aufgrund des signifikanten Vorteils im Gesamtüberleben und dem potenziell kurativen Effekt, einen „beträchtlichen Zusatznutzen“ bescheinigt [4]. Auch im Rahmen der Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet der G-BA Midostaurin als relevante Behandlungsoption [5]. Sonstige alternative</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zugelassene Arzneimittel für die Induktions- und Konsolidierungstherapie fehlen.</p> <p>Formale Veränderungen führen zu einer erneuten Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin</p> <p>Aufgrund der Absenkung der Umsatzschwelle auf 30 Millionen Euro im Rahmen des Finanzstabilisierungsgesetzes der GKV (Gesetzlichen Krankenversicherung) muss für Midostaurin 6,5 Jahre nach der Zulassung der Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) formal nachgewiesen werden [5].</p> <p>Midostaurin hat sich als Therapiestandard für die therapeutische Gesamtstrategie aus Induktion, Konsolidierung und Erhaltung zur Behandlung von AML-Patienten mit FLT3-Mutation etabliert. Nach der Zulassung von Midostaurin gab es ausschließlich für die Erhaltungsphase neue wissenschaftliche Erkenntnisse. Es gab in der Indikation seitdem jedoch keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse bezüglich der gesamten Therapiestrategie. Weitere Therapieoptionen stehen erst seit 2020 bzw. 2021 lediglich für die Erhaltungsphase und nur für zwei Teilpopulationen zur Verfügung [6, 7].</p> <p>Aufgrund der neuen Gegebenheiten trifft die aktuell bestimmte zVT in bestimmten Situationen der Erhaltungsphase nicht die Vergleichstherapie der RCT RATIFY. Aufgrund von Abweichungen in der Erhaltungsphase wird der Zusatznutzen von Midostaurin für die therapeutische Gesamtstrategie in der Nutzenbewertung vom IQWiG als nicht belegt angesehen.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neue Auswertungen zeigen, dass die enormen medizinischen Erfolge von Midostaurin auch formal in der Neubewertung abgebildet werden können.</p> <p>Die Basis zur Beantwortung der Fragestellung dieser Nutzenbewertung bietet die Zulassungsstudie RATIFY, in der patientenrelevante Endpunkte untersucht wurden. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrisch durchgeführte Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin vs. Vergleichstherapie untersucht wurden. Eingeschlossen wurden 717 erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter, FLT3-positiver AML, die für eine Chemotherapie geeignet waren. Damit ist die Studie RATIFY die größte und längste Studie im Anwendungsgebiet bei AML-Patienten mit FLT3-Mutation. Mit dem finalen Datenschnitt vom 26.03.2022 liegen für die RATIFY-Studie Daten der höchsten Evidenzstufe mit einer Beobachtungsdauer von bis zu 10 Jahren vor. Diese Langzeit-Auswertung zeigt, dass</p> <ul style="list-style-type: none">• für den kurativen Effekt die Behandlung in der Induktionsphase und in der Konsolidierungsphase entscheidend ist.• gerade in diesen entscheidenden beiden Phasen Midostaurin unter RCT-Bedingungen einen Zusatznutzen hat. <p>Die vorliegende Stellungnahme begründet, dass der klinische Wert und die Langzeitdaten der RATIFY auch formal mit einem Zusatznutzen zu bewerten sind.</p> <p>Zu diesem Zweck wird im Nachfolgenden zunächst auf die besondere Situation im Anwendungsgebiet eingegangen (Abschnitt 1).</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Basis für alle darauffolgenden Argumente zur Umsetzung der zVT sowie zum Zusatznutzen bildet das kurative Potential von Midostaurin. Dieses wird im Abschnitt 2 verdeutlicht. Zu diesen Zweck werden neue Analysen zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes vorgelegt.</p> <p>In Abschnitt 3 findet sich eine detaillierte Ausführung zur Umsetzung der zVT. Auch heute kann die Zulassungsstudie RATIFY die Frage nach dem Zusatznutzen im Vergleich zur zVT noch mit hinreichender Aussagesicherheit beantworten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der Studie RATIFY hinreichend umgesetzt, um einen Zusatznutzen abzuleiten:</p> <ul style="list-style-type: none">• In der Induktionsphase ist die zVT entsprechend der G-BA Vorgaben umgesetzt.• In der Konsolidierungsphase erfolgte die Therapieentscheidung patientenindividuell und ist somit zVT-konform.• Für die Erhaltungsphase ergibt sich kein relevanter Einfluss auf die in den ersten beiden Phasen erzielten Effekte und damit auf den Gesamtnutzen. <p>Aufbauend auf der Bewertung des IQWiG werden in Abschnitt 3 zusätzliche Analysen vorgelegt. Diese Analysen untermauern unabhängig von der betrachteten Population oder der betrachteten Therapiephase den Zusatznutzen der Behandlung mit Midostaurin.</p> <p>Tabelle 2 stellt die Gliederung der speziellen Aspekte der Stellungnahme überblicksartig dar. Die Ausführungen zu wichtigen spezifischen Aspekten werden im Dokument nachfolgend zusammengefasst und sind optisch hervorgehoben.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p><i>Tabelle 2: Inhaltsübersicht über die speziellen Aspekte der Stellungnahme</i></p> <table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Der Zusatznutzen kann auch weiterhin anhand der randomisierten, kontrollierten Studie RATIFY nachgewiesen werden.</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Die 10-Jahresdaten ermöglichen die Bewertung eines kurativen Effekts. Ein kurativer Effekt ist für den Patienten von entscheidender Relevanz.</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der Studie RATIFY hinreichend umgesetzt, um einen Zusatznutzen abzuleiten.</td> </tr> <tr> <td>3.1</td> <td>In der Induktions- und in der Konsolidierungstherapie wurde die zVT adäquat umgesetzt.</td> </tr> <tr> <td>3.1.1</td> <td>In der Induktionstherapie ist die zVT adäquat umgesetzt.</td> </tr> <tr> <td>3.1.2</td> <td>In der Konsolidierungstherapie erfolgte die Therapieentscheidung patientenindividuell.</td> </tr> <tr> <td>3.2</td> <td>Auf den Start kommt es an: Die Ergebnisse des therapeutischen Gesamtkonzepts sind auf das Erreichen der Remission in der Induktion und Konsolidierung zurückzuführen.</td> </tr> </table>		1	Der Zusatznutzen kann auch weiterhin anhand der randomisierten, kontrollierten Studie RATIFY nachgewiesen werden.	2	Die 10-Jahresdaten ermöglichen die Bewertung eines kurativen Effekts. Ein kurativer Effekt ist für den Patienten von entscheidender Relevanz.	3	Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der Studie RATIFY hinreichend umgesetzt, um einen Zusatznutzen abzuleiten.	3.1	In der Induktions- und in der Konsolidierungstherapie wurde die zVT adäquat umgesetzt.	3.1.1	In der Induktionstherapie ist die zVT adäquat umgesetzt.	3.1.2	In der Konsolidierungstherapie erfolgte die Therapieentscheidung patientenindividuell.	3.2	Auf den Start kommt es an: Die Ergebnisse des therapeutischen Gesamtkonzepts sind auf das Erreichen der Remission in der Induktion und Konsolidierung zurückzuführen.	
1	Der Zusatznutzen kann auch weiterhin anhand der randomisierten, kontrollierten Studie RATIFY nachgewiesen werden.															
2	Die 10-Jahresdaten ermöglichen die Bewertung eines kurativen Effekts. Ein kurativer Effekt ist für den Patienten von entscheidender Relevanz.															
3	Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der Studie RATIFY hinreichend umgesetzt, um einen Zusatznutzen abzuleiten.															
3.1	In der Induktions- und in der Konsolidierungstherapie wurde die zVT adäquat umgesetzt.															
3.1.1	In der Induktionstherapie ist die zVT adäquat umgesetzt.															
3.1.2	In der Konsolidierungstherapie erfolgte die Therapieentscheidung patientenindividuell.															
3.2	Auf den Start kommt es an: Die Ergebnisse des therapeutischen Gesamtkonzepts sind auf das Erreichen der Remission in der Induktion und Konsolidierung zurückzuführen.															

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3.3	Der Start ist mit Midostaurin signifikant besser: Der Zusatznutzen gegenüber der zVT ist in Induktion und Konsolidierungsphase belegt.	
4	In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse der Studie RATIFY unverändert einen Zusatznutzen gegenüber der zVT.	
<p>Fazit:</p> <p>In der Gesamtschau und vor dem Hintergrund der besonders gelagerten Fallkonstellation mit Midostaurin als seit Jahren etabliertem Therapiestandard bei FLT3-mutierter AML und der Bedeutung der 10-Jahresdaten der RATIFY Studie ist die vorgelegte Evidenz zur erneuten Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Die RATIFY-Studie zeigt signifikante Vorteile zugunsten von Midostaurin bei patientenrelevanten Endpunkten einschließlich Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu). Aus den Ergebnissen der RATIFY ergibt sich ein Zusatznutzen für Midostaurin gegenüber der zVT.</p>		
		Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.25 ff S. 1.32	<ul style="list-style-type: none"> • Der Zusatznutzen kann auch weiterhin anhand der randomisierten, kontrollierten Studie RATIFY nachgewiesen werden. <p>Die Novartis Pharma GmbH hat zur Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin in der Indikation AML die im Rahmen der systematischen Informationsbeschaffung als relevant identifizierte RCT RATIFY mit patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt.</p> <p><i>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellt in seiner Dossierbewertung fest, dass ein Zusatznutzen von Midostaurin im Anwendungsgebiet der AML nicht belegt sei. Das IQWiG führt diese Feststellung darauf zurück, dass in den vorgelegten Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde und somit keine Daten vorgelegt wurden, die für eine Bewertung des Nutzens geeignet wären.</i></p> <p>Die Studie RATIFY ist geeignet, um die vorliegende Fragestellung zu beantworten und einen Zusatznutzen abzuleiten. Dies wird im Folgenden im Detail begründet und durch weitere Analysen untermauert.</p> <p>Durch die Einführung von Midostaurin im Jahr 2017 hat sich die Therapiesituation von Patienten mit FLT3-mutierter AML dramatisch verbessert [1]. Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der FLT3-mutierten AML im Jahr 2018 hat der G-BA auf</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Basis der Studie RATIFY einen beträchtlichen Zusatznutzen von Midostaurin festgestellt [4]. Mit der Einführung von Midostaurin im Jahr 2017 konnte für betroffene Patienten ein bedeutsamer therapeutischer Bedarf adressiert werden. Konsequenterweise wird das Risiko der FLT3-internen Tandemduplikation (ITD)-positiven AML in der aktuellen ELN-Risikoklassifikation nicht mehr als hoch, sondern als intermediär eingestuft und das FLT3-ITD Allel-Verhältnis bei der Risikoklassifikation nach genetischen Merkmalen nicht mehr berücksichtigt [2]. Somit gelten Patienten mit FLT3-ITD-Mutation seit der Markteinführung von Midostaurin nicht mehr als Hochrisiko-Patienten, sondern als Patienten mit einem intermediären Risiko [1, 2]. Für die Patienten bedeutet dies eine bessere Chance auf Langzeitüberleben [3]. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass Patienten mit FLT3-Mutation ohne Midostaurin-Therapie kein intermediäres, sondern ein hohes Rezidivrisiko haben.</p> <p>Midostaurin hat sich entsprechend der Leitlinienempfehlungen und einschlägiger Literatur im deutschen Versorgungsalltag als Therapiestandard etabliert und wird von nationalen sowie internationalen Leitlinien geschlechts- und altersunabhängig bei allen Patienten mit einer FLT3-Mutation und einer Eignung für eine intensive Chemotherapie empfohlen [2, 6, 8]. Die Therapie besteht dabei seit der Markteinführung von Midostaurin und der Aufnahme von Midostaurin in die maßgeblichen Leitlinien aus einer therapeutischen Gesamtstrategie aus Induktion, Konsolidierung und Erhaltung, wie sie in der RATIFY-Studie definiert wurde.</p> <p>Der G-BA schätzt Midostaurin basierend auf der vorliegenden Evidenz als relevante Behandlungsoption für die therapeutische Gesamtstrategie ein. Sonstige alternative zugelassene Arzneimittel für die Induktions- und</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Konsolidierungstherapie fehlen. Der G-BA legt dar, dass für die Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff, hier Midostaurin, ausscheidet [5]. Da ein Vergleich mit Midostaurin selbst ausscheidet, legt der G-BA eine zVT fest mit dem Ziel, den heutigen Therapiestandard abzubilden, jedoch unter der theoretischen Annahme, Midostaurin wäre für die Patienten nicht verfügbar.</p> <p>Fazit:</p> <p>Für das Anwendungsgebiet der FLT3-mutierten AML ist die Fragestellung individuell und anhand der vorliegenden Evidenz zu bewerten, der Zulassungsstudie RATIFY. Die Studie RATIFY ermöglicht die Beantwortung der Fragestellung und eine Ableitung eines Zusatznutzens.</p>	<p>Bei der Studie RATIFY handelt es sich eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Anwendung von Midostaurin in der Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. In Bezug auf die die Erhaltungstherapie ist die vorliegende zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie RATIFY nicht umgesetzt. Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Zusatzanalysen stellen keine hinreichend geeignete Datengrundlage für Bewertung dar. Die Studiendaten der Studie RATIFY erlauben somit keine Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der vorliegenden zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Die 10-Jahresdaten ermöglichen die Bewertung eines kurativen Effekts. Ein kurativer Effekt ist für den Patienten von entscheidender Relevanz. <p>Der Therapieanspruch ist bei AML-Patienten mit Eignung für eine intensive Therapie kurativ [9, 10]. Somit sind die in der RATIFY-Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter AML eingesetzten Therapieregime (Midostaurin vs. Vergleichstherapie) kurativ intendiert [9]. Bereits bei der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2018 ist der G-BA von einem potentiell kurativen Behandlungseffekt von Midostaurin ausgegangen, basierend auf dem seinerzeit vorliegenden 5-Jahres-Datenschnitt [9]. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) hat</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Midostaurin + Chemotherapie bereits im Rahmen der ersten Nutzenbewertung als neues kuratives Therapiekonzept in den Therapie-Algorithmus bei FLT3-positiver AML aufgenommen [10]. Dabei bezieht sich die DGHO vor allem auf die Rate an Langzeitüberlebenden nach fünf Jahren [10]. Laut der jüngst aktualisierten DGHO-Leitlinie (August 2023) gilt Midostaurin bei Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-mutierter AML, die für eine intensive Chemotherapie infrage kommen, weiterhin als die Standardtherapie mit kurativem Therapieanspruch [6].</p> <p>Die RATIFY-Studie mit dem vorliegenden finalen 10-Jahres-Datenschnitt ist eine der größten und längsten Studien im Anwendungsgebiet [11] und erlaubt heute valide Aussagen zum kurativen Behandlungseffekt von Midostaurin. Es zeigt sich auch nach 10 Jahren Nachbeobachtung ein signifikanter Überlebensvorteil (Plateau-Effekt) sowie signifikante und robuste Behandlungseffekte in weiteren patientenrelevanten Endpunkten zugunsten von Midostaurin. Neben dem gezeigten Überlebensvorteil sind die Vorteile zugunsten von Midostaurin im Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes von äußerst hoher Relevanz für FLT3-mutierte AML-Patienten (siehe unten). Die Bedeutung der 10-Jahres-Daten der RATIFY-Studie ist vor dem Hintergrund einzuordnen, dass zuvor unbehandelte Patienten als geheilt gelten, sofern sie innerhalb von 3-5 Jahren nach Ende der Behandlung keinen Rückfall erleiden [9].</p> <p>Zur Unterstützung der Relevanz der Studie RATIFY für die Nutzenbewertung wird im Folgenden im Detail der Stellenwert der Kuration begründet und zusätzliche Analysen mit der Stellungnahme eingereicht, die den kurativen Behandlungseffekt von Midostaurin untermauern.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Angesichts der vorliegenden kurativen Therapiesituation bedeutet ein Rezidiv ein Versagen des primären Therapieansatzes, was mit dem Scheitern des Versuchs einer Heilung gleichzusetzen ist [9]. Somit ist das Auftreten von Rezidiven laut G-BA in der vorliegenden Therapiesituation patientenrelevant [9]. Gleiches gilt für das Nichterreichen einer Komplettremission, die eine primäre Kuration der AML ausschließt [6]. In einem ähnlich gelagerten Bewertungsverfahren mit kurativem Therapieansatz hat der G-BA im Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“, operationalisiert als Ereignisfreies Überleben (<i>event-free survival</i>; EFS), jüngst einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt [12]. Dies untermauert die außerordentliche Patientenrelevanz dieses Endpunkts. In Anbetracht der vorliegenden kurativen Therapiesituation ist das Vermeiden des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes somit als eigenständiges, essenzielles Therapieziel zu bewerten und von entscheidender Bedeutung für den Patienten. Die Einführung zielgerichteter Therapien wie Midostaurin mit kurativer Therapieintention wird daher nach einem jahrzehntelangem Stillstand als ein Meilenstein in der AML-Therapie bewertet [13].</p> <p>Aufgrund der außerordentlichen Patientenrelevanz und Bedeutung werden nachfolgend neue Analysen zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatz (via EFSneu) vorgelegt [14]. Diese berücksichtigen die Erkenntnisse aus anderen Verfahren mit onkologischen Arzneimitteln. Der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu) umfasst die Ereignisse Therapieversagen, Auftreten eines Rezidivs und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Komponente Therapieversagen wurde anhand von zwei verschiedenen Operationalisierungen untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichterreichen einer Komplettremission (<i>complete remission</i>; CR) während der Induktion oder Konsolidierung • Nichterreichen einer CR im gesamten Follow-up <p>Durch diese Operationalisierung werden alle Patienten erfasst, die im Studienverlauf keine CR erreicht haben. Der Endpunkt wird jeweils ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation (SZT) in der Gesamtpopulation untersucht. Der Unterschied zwischen Midostaurin und der Vergleichstherapie wird sowohl zeitadjustiert (als Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses) als auch als Ereignisrate (anhand des relativen Risikos, RR) berichtet. Die zeitadjustierte Bewertung erfolgte anhand der Hazard Ratio (HR) für Therapieversagen, Rezidiv und Tod.</p> <p>Der Endpunkt wurde in ähnlicher Operationalisierung bei einer ähnlichen Fallkonstellation seitens des G-BA akzeptiert, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes adäquat abzubilden [15, 16].</p> <p>Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert, sodass die Ergebnisse valide Aussagen zum Scheitern des primären Heilungsversuchs (via EFSneu) in der RATIFY-Studie erlauben.</p> <p>Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu) ohne Zensierung nach SZT zeigen sich auch bei verschiedenen Operationalisierungen der Komponente Therapieversagen jeweils statistisch signifikante Vorteile (siehe Tabelle 3) von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	<p>Der Effekt von Midostaurin auf den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu) ist somit robust und zeigt sich unabhängig von der Operationalisierung der Komponente Therapieversagen.</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>full analysis set</i>; FAS) – Studie RATIFY</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>RATIFY-Studie</th> <th>Midostaurin (N = 360)</th> <th>Vergleichstherapie (N = 357)</th> <th>RR [95%-KI] p-Wert^a</th> <th>HR [95%-KI] ^b p-Wert^c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu^d; Komponente Therapieversagen: Nichterreichen einer CR während der Induktion oder Konsolidierung, sofern zutreffend)</td> </tr> <tr> <td>Ereignisse – n/N (%)</td> <td>248/360 (68,9%)</td> <td>275/357 (77,0%)</td> <td>0,894 [0,818; 0,978]; 0,0145</td> <td>0,731 [0,615, 0,868]; 0,0003</td> </tr> <tr> <td>Therapieversagen</td> <td>116 (32,2%)</td> <td>143 (40,1%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rückfall</td> <td>101 (28,1%)</td> <td>102 (28,6%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>31 (8,6%)</td> <td>30 (8,4%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <th>RATIFY-Studie</th> <th>Midostaurin (N = 360)</th> <th>Vergleichstherapie (N = 357)</th> <th>RR [95%-KI] p-Wert^a</th> <th>HR [95%-KI] ^b p-Wert^c</th> </tr> <tr> <td colspan="5">Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu^d; Komponente Therapieversagen: Nichterreichen einer CR im gesamten Follow-up)</td> </tr> </tbody> </table>	RATIFY-Studie	Midostaurin (N = 360)	Vergleichstherapie (N = 357)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c	Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu^d; Komponente Therapieversagen: Nichterreichen einer CR während der Induktion oder Konsolidierung, sofern zutreffend)					Ereignisse – n/N (%)	248/360 (68,9%)	275/357 (77,0%)	0,894 [0,818; 0,978]; 0,0145	0,731 [0,615, 0,868]; 0,0003	Therapieversagen	116 (32,2%)	143 (40,1%)			Rückfall	101 (28,1%)	102 (28,6%)			Tod	31 (8,6%)	30 (8,4%)			RATIFY-Studie	Midostaurin (N = 360)	Vergleichstherapie (N = 357)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c	Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu^d; Komponente Therapieversagen: Nichterreichen einer CR im gesamten Follow-up)					
RATIFY-Studie	Midostaurin (N = 360)	Vergleichstherapie (N = 357)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c																																						
Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu^d; Komponente Therapieversagen: Nichterreichen einer CR während der Induktion oder Konsolidierung, sofern zutreffend)																																										
Ereignisse – n/N (%)	248/360 (68,9%)	275/357 (77,0%)	0,894 [0,818; 0,978]; 0,0145	0,731 [0,615, 0,868]; 0,0003																																						
Therapieversagen	116 (32,2%)	143 (40,1%)																																								
Rückfall	101 (28,1%)	102 (28,6%)																																								
Tod	31 (8,6%)	30 (8,4%)																																								
RATIFY-Studie	Midostaurin (N = 360)	Vergleichstherapie (N = 357)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	HR [95%-KI] ^b p-Wert ^c																																						
Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu^d; Komponente Therapieversagen: Nichterreichen einer CR im gesamten Follow-up)																																										

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Ereignisse – n/N (%)	226/360 (62,8%)	261/357 (73,1%)	0,859 [0,776; 0,950] 0,0032	0,702 [0,587; 0,840] <0,0001	
	Therapie versagen	88 (24,4%)	122 (34,2%)			
	Rückfall	107 (29,7%)	108 (30,3%)			
	Tod	31 (8,6%)	31 (8,7%)			
	<p>Finaler Datenschnitt vom 26. März 2022</p> <p>a: Wald-Konfidenzintervall (KI), zweiseitiger p-Wert aus dem Wald-Test</p> <p>b: Hazard-Ratio mit Wald-KI aus einem Cox-Regressionsmodel stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor FLT3-Mutation (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) gemäß der Randomisierung.</p> <p>c: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor FLT3-Mutation (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) berechnet.</p> <p>d: Als EFS-Ereignis gilt das Nichterreichen einer CR in dem jeweils angegebenen Zeitfenster), Rezidiv nach CR oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst eintritt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Fazit:</p>					

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Midostaurin ist eine kurative Therapieoption. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist ein patientenrelevanter Endpunkt und kann valide über die Analysen EFSneu abgebildet werden. Sowohl die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben (HR: 0,820 [0,673; 0,999]; p-Wert: 0,0489) als auch die des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes (HR: 0,702 [0,587; 0,840]; p-Wert <0,0001) belegen den kurativen Effekt von Midostaurin. Die 10-Jahres-Daten der RATIFY-Studie erlauben eine Bewertung des kurativen Behandlungseffekts, der für die Patienten von entscheidender Bedeutung ist und für einen Großteil der Patienten das oberste Therapieziel ist.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
S. 1.9 ff	<ul style="list-style-type: none"> • Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der Studie RATIFY hinreichend umgesetzt, um einen Zusatznutzen abzuleiten. <p><i>Gemäß der Bewertung des IQWiG ist in der vorgelegten Studie RATIFY die zweckmäßige Vergleichstherapie insbesondere in der Erhaltungstherapie nicht umgesetzt, da keine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Azacitidin, Sorafenib und beobachtendem Abwarten erfolgt ist. Außerdem legt das IQWiG dar, dass auch die Konsolidierungstherapie nicht explizit auf eine patientenindividuelle Therapie ausgelegt war und es aufgrund fehlender Angaben unklar bleibt, ob die Patientinnen und Patienten entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden. Daher wird die Studie RATIFY vom IQWiG als nicht geeignet für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung angesehen.</i></p>	

1.1 In der Induktions- und in der Konsolidierungstherapie wurde die zVT adäquat umgesetzt.

In der **Induktionstherapie** ist die **zVT adäquat** umgesetzt.
In der **Konsolidierungstherapie** erfolgte die Therapieentscheidung **patientenindividuell**, da

- den Prüfarzten die Option der allogenen SZT als Alternative zur Konsolidierung mit einer Chemotherapie jederzeit offen stand;
- die Prüfarzte die Option einer allogenen SZT breit eingesetzt haben;
- der Großteil der Patienten die SZT nach Abschluss der Hochdosischemotherapie zur Konsolidierungstherapie erhalten hat;
- die Therapieentscheidung für eine Konsolidierung mit einer Chemotherapie oder SZT patientenindividuell getroffen wurde.

Daraus ergibt sich auch eine adäquate Umsetzung der zVT in der Konsolidierungsphase der **RATIFY**

▪ **In der Induktionstherapie ist die zVT adäquat umgesetzt.**

Für die Induktionstherapie wird ein Vergleich gegenüber einer der genannten Therapieoptionen in der vom G-BA definierten zVT¹¹ erwartet. Dieser Vergleich kann im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. In der Studie **RATIFY** erhielten die Patienten eine Induktionstherapie mit Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin, sodass die seitens des G-BA festgelegte zVT adäquat umgesetzt wurde.

▪ **In der Konsolidierungstherapie erfolgte die Therapieentscheidung patientenindividuell**

Für die Konsolidierungstherapie wird zur Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie gemäß der zVT des G-BA erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl von Chemotherapie und einer allogenen SZT zur Verfügung steht, die eine

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht. Dies soll insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patienten erfolgen [17].</p> <p>In der RATIFY-Studie erhielten die Patienten eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin) und einer allogenen SZT, wobei die Therapieentscheidung unter den in der zVT bestimmten Erwägungen getroffen wurde. Dies wird im Folgenden begründet:</p> <p>Patienten, die eine Komplettremission (CR) erreichen, benötigen eine Konsolidierungs- bzw. Postremissionstherapie zur Erhaltung der CR [6]. Somit sind mindestens alle SZT nach Erreichen der ersten CR (CR1) nach der Induktion mit Midostaurin + Chemotherapie oder Chemotherapie als Konsolidierungs- bzw. Postremissionstherapie einzuordnen. Angaben zu dem Anteil an Patienten, die insgesamt, in CR1, ohne Erreichen einer CR oder nach Rezidiv transplantiert wurden, sind Modul 4A sowie Tabelle 4 (in CR1) zu entnehmen. Bei den Analysen wurden gemäß Studienprotokoll zwei Zeitfenster für das Erreichen oder Nichterreichen einer CR berücksichtigt: Innerhalb von 60 Tagen nach Beginn der Studienbehandlung und bis zu 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung.</p> <p>Mehr als 75% der Patienten, die eine SZT erhalten haben, wurden vor Beginn der Erhaltungsphase transplantiert (Midostaurin n=168/219, Vergleichstherapie n=174/198) [14]. Somit hat ein Großteil der Patienten die SZT nach Abschluss der Hochdosischemotherapie zur</p>	<p><u>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Konsolidierungsphase</u></p> <p>Für die Konsolidierungstherapie stellt eine patientenindividuelle Therapie aus Chemotherapie und</p>

11 Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin oder Idarubicin oder Mitoxantron oder Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) nur für Personen mit t-AML oder AML-MRC.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Konsolidierungstherapie erhalten, wie in der zVT definiert. Wie den Ausführungen unten zu entnehmen ist, wurde Midostaurin oder die Vergleichstherapie gemäß Fachinformation und Studienprotokoll vor einer SZT abgesetzt und die Studienbehandlung nach der SZT nicht wieder aufgenommen. Entsprechend gab es keine Erhaltungstherapie mit Midostaurin nach einer SZT.</p> <p><u>Patientenindividuelle Auswahl zwischen Chemotherapie und SZT zur Konsolidierung in der RATIFY-Studie</u></p> <p>In der Studie RATIFY wurde es den Prüfern freigestellt, Patienten, welche eine CR erreicht haben, zu transplantieren („Our study will not preclude investigators from allowing patients who have achieved CR to proceed to transplant“ [1]). Dies wird zudem darin bestätigt, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Option der SZT bereits bei der Fallzahlplanung der Studie berücksichtigt wurde; • die Rate an SZT ein sekundärer Endpunkt der Studie war; • die Option SZT von den Prüfern breit genutzt wurde (60,8% Midostaurin, 55,5% Vergleichstherapie), was im Verlauf der Studie eine Erhöhung der Fallzahl erforderlich machte. <p>Den Prüfern stand zu jedem Zeitpunkt patientenindividuell die Option einer SZT zur Konsolidierung des Behandlungseffektes offen. Dies veranschaulicht Tabelle 4. Die meisten Transplantationen in CR1 fanden im Anschluss an die Hochdosischemotherapie statt, um die erreichte CR langfristig zu erhalten.</p> <p>1. Tabelle 4: Patientenfluss und Anzahl Patienten mit SZT in CR1 zur Konsolidierung im Studienverlauf der RATIFY-Studie</p>	<p>allogener Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Eine Stammzelltransplantation, obwohl nicht Teil der Studienbehandlung, wurde im Studienverlauf für 60,8 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 55,5 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm dokumentiert. Dabei wurden 86,3 % der Stammzelltransplantationen im Interventionsarm und 88,9 % der Stammzelltransplantationen im Vergleichsarm als „allogene“ Stammzelltransplantation gekennzeichnet. Der pharmazeutische Unternehmer gibt in seiner schriftlichen Stellungnahme an, dass mehr als 75 % der Stammzelltransplantationen vor der Erhaltungstherapie durchgeführt wurden. Im Rahmen der mündlichen Anhörung im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde seitens der DGHO erläutert, dass eine Stammzelltransplantation nicht zwingend direkt im Anschluss an eine Induktionstherapie, sondern auch nach Überbrückung mit einem oder maximal zwei Konsolidierungszyklen durchgeführt werden kann. Der konkrete Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach maximal zwei</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 475 622 558">RATIFY-Studie</th> <th data-bbox="622 475 943 558">Midostaurin (N = 360)</th> <th data-bbox="943 475 1263 558">Vergleichstherapie (N = 357)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 558 622 614">Randomisiert</td> <td data-bbox="622 558 943 614">360</td> <td data-bbox="943 558 1263 614">357</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 614 622 667">Induktionsphase</td> <td data-bbox="622 614 943 667"></td> <td data-bbox="943 614 1263 667"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 667 622 719">In Phase eingetreten</td> <td data-bbox="622 667 943 719">355 (98,6%)</td> <td data-bbox="943 667 1263 719">354 (99,2%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 719 622 772">SZT in CR1^a</td> <td data-bbox="622 719 943 772">15 (4,2%)</td> <td data-bbox="943 719 1263 772">14 (3,9%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 772 622 825">Konsolidierung</td> <td data-bbox="622 772 943 825"></td> <td data-bbox="943 772 1263 825"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 825 622 877">In Phase eingetreten</td> <td data-bbox="622 825 943 877">231 (64,2%)</td> <td data-bbox="943 825 1263 877">210 (58,8%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 877 622 930">SZT in CR1^a</td> <td data-bbox="622 877 943 930">74 (20,6%)</td> <td data-bbox="943 877 1263 930">58 (16,2%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 930 622 983">Erhaltung</td> <td data-bbox="622 930 943 983"></td> <td data-bbox="943 930 1263 983"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 983 622 1035">In Phase eingetreten</td> <td data-bbox="622 983 943 1035">120 (33,3%)</td> <td data-bbox="943 983 1263 1035">85 (23,8%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1035 622 1088">SZT in CR1^a</td> <td data-bbox="622 1035 943 1088">6 (1,7%)</td> <td data-bbox="943 1035 1263 1088">3 (0,8%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1088 622 1141">Gesamt</td> <td data-bbox="622 1088 943 1141"></td> <td data-bbox="943 1088 1263 1141"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1141 622 1193">In CR1^a</td> <td data-bbox="622 1141 943 1193">244 (67,8%)</td> <td data-bbox="943 1141 1263 1193">219 (61,3%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1193 622 1246">SZT in CR1^a</td> <td data-bbox="622 1193 943 1246">95 (26,4%)</td> <td data-bbox="943 1193 1263 1246">75 (21,0%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="291 1246 1263 1391"> Finaler Datenschnitt vom 26. März 2022 a: Bezogen auf Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsende eine CR erreichten Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. </td> </tr> </tbody> </table>	RATIFY-Studie	Midostaurin (N = 360)	Vergleichstherapie (N = 357)	Randomisiert	360	357	Induktionsphase			In Phase eingetreten	355 (98,6%)	354 (99,2%)	SZT in CR1 ^a	15 (4,2%)	14 (3,9%)	Konsolidierung			In Phase eingetreten	231 (64,2%)	210 (58,8%)	SZT in CR1 ^a	74 (20,6%)	58 (16,2%)	Erhaltung			In Phase eingetreten	120 (33,3%)	85 (23,8%)	SZT in CR1 ^a	6 (1,7%)	3 (0,8%)	Gesamt			In CR1 ^a	244 (67,8%)	219 (61,3%)	SZT in CR1 ^a	95 (26,4%)	75 (21,0%)	Finaler Datenschnitt vom 26. März 2022 a: Bezogen auf Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsende eine CR erreichten Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			<p>Konsolidierungszyklen eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben, geht aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nicht hervor.</p> <p>Da die Stammzelltransplantation nicht Teil der Studienbehandlung war, wurden im Rahmen der Studie RATIFY die Entscheidungskriterien für die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation nicht dokumentiert. Es ergeben sich daher Unsicherheiten dahingehend, ob für alle Patientinnen und Patienten, für die basierend auf den patientenindividuellen Entscheidungskriterien die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation angezeigt war, auch tatsächlich durchgeführt wurde. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde seitens der DGHO ausgeführt, dass der Anteil der stammzelltransplantierten Patientinnen und Patienten der Studie RATIFY ausreichend repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext sei und sich die Entscheidungskriterien für die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation zwischen dem Studienzeitraum der RATIFY-Studie und dem aktuellen Versorgungskontext nicht wesentlich verändert hätten. Hierbei wurden als wesentliche Entscheidungsfaktoren im</p>
RATIFY-Studie	Midostaurin (N = 360)	Vergleichstherapie (N = 357)																																													
Randomisiert	360	357																																													
Induktionsphase																																															
In Phase eingetreten	355 (98,6%)	354 (99,2%)																																													
SZT in CR1 ^a	15 (4,2%)	14 (3,9%)																																													
Konsolidierung																																															
In Phase eingetreten	231 (64,2%)	210 (58,8%)																																													
SZT in CR1 ^a	74 (20,6%)	58 (16,2%)																																													
Erhaltung																																															
In Phase eingetreten	120 (33,3%)	85 (23,8%)																																													
SZT in CR1 ^a	6 (1,7%)	3 (0,8%)																																													
Gesamt																																															
In CR1 ^a	244 (67,8%)	219 (61,3%)																																													
SZT in CR1 ^a	95 (26,4%)	75 (21,0%)																																													
Finaler Datenschnitt vom 26. März 2022 a: Bezogen auf Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsende eine CR erreichten Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.																																															

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Konsolidierung mit einer Chemotherapie erfolgt in der Regel direkt im Anschluss an das Erreichen einer CR nach hämatologischer Erholung, wohingegen es bei der SZT zu Verzögerungen kommen kann, z.B. bedingt durch die Spendersuche. Zudem kann nach Ermessen des behandelnden Arztes eine SZT erst zu einem späteren Zeitpunkt sinnvoll oder notwendig werden. Dementsprechend variabel ist die Zeit bis zur SZT in CR1 in der RATIFY-Studie (<30 bis zu >1.000 Tage; siehe Modul 4A). Dies zeigt, dass die Prüfarzte der RATIFY-Studie die Transplantationsoption im gesamten Studienverlauf verfolgt und Patienten transplantiert haben, bei denen eine SZT nach ihrer Einschätzung die patientenindividuell bestmögliche Therapie war. Die Transplantationsoption wurde von den Prüfarzten breit genutzt, was die hohe Transplantationsrate bei mehr als der Hälfte der Patienten belegt. Bei rund einem Drittel der Studienteilnehmer, die nach der Induktion mit Chemotherapie (+/- Midostaurin) eine CR erreicht haben, hat sich der Prüfarzt für eine SZT in CR1 als patientenindividuell bestmögliche Konsolidierungs-/Postremissionstherapie entschieden (Midostaurin n=95/244, Vergleichstherapie n=75/219).</p> <p>Die Wahl der Konsolidierungstherapie orientiert sich leitliniengemäß an der AML-Subgruppe und dem Allgemeinzustand. Die SZT bleibt nach wie vor den Hochrisiko-Patienten vorbehalten [6]. Dies bedeutet, dass die behandelnden Ärzte auf Basis des individuellen Risikoprofils und der Prognose eine patientenindividuelle Therapieentscheidung für eine Konsolidierung mit einer Chemotherapie oder bei Transplantationsoption eine SZT treffen müssen. Somit oblag es den Prüfarzten der RATIFY-Studie patientenindividuelle Faktoren bei dieser schwerwiegenden Therapieentscheidung zu berücksichtigen. Dementsprechend bestätigt</p>	<p>klinischen Versorgungskontext die Komorbidität und der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten genannt, welche auch Bestandteil der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie definierten patientenindividuellen Kriterien für die Therapieentscheidung sind.</p> <p>Die Umsetzung der zweckmäßigen patientenindividuellen Therapie in der Konsolidierungsphase ist somit mit Unsicherheiten behaftet, wird aber insgesamt für eine Bewertung der Studiendaten als hinreichend erachtet.</p> <p><u>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erhaltungsphase</u></p> <p>Für die Erhaltungstherapie stellt eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind), 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) unter Berücksichtigung der Induktions- und</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch ein an der RATIFY-Studie beteiligter Prüfarzt aus Deutschland, dass die seitens des G-BA für die Konsolidierungsphase festgelegte patientenindividuelle Therapie in der RATIFY-Studie adäquat umgesetzt wurde:</p> <p>„Während nach Erreichen einer kompletten Remission eine Konsolidierung mit vier Chemotherapiezyklen (+ Midostaurin oder Placebo) vorgesehen war, stand es den Ärzten insbesondere in Abhängigkeit des AML Subtyps, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patienten frei, eine individuelle Konsolidierung mit einer allogenen SZT durchzuführen“ [2].</p> <p>Somit ist festzustellen, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> • den Prüfarzten die Option der allogenen SZT als Alternative zur Konsolidierung mit einer Chemotherapie jederzeit offenstand; • die Prüfarzte die Option allogene SZT breit eingesetzt haben; • der Großteil der Patienten die SZT (in CR1) nach Abschluss der Hochdosischemotherapie zur Konsolidierungstherapie erhalten hat; • die Therapieentscheidung für eine Konsolidierung mit einer Chemotherapie oder SZT patientenindividuell getroffen wurde. <p>In der Studie RATIFY erhielten die Patienten zur Konsolidierung somit eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin +/- Midostaurin) und einer allogenen SZT, was ein Prüfarzt der RATIFY-Studie bestätigt. Daraus ergibt sich eine adäquate Umsetzung der zVT in der Konsolidierungsphase der RATIFY.</p>	<p>Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>In der RATIFY-Studie wurde im Vergleichsarm in der Erhaltungstherapie ein Placebo eingesetzt. Unter Berücksichtigung von entsprechenden Aspekten in der Studiendurchführung als eine hinreichende Annäherung an beobachtendes Abwarten erachtet wird. Das beobachtende Abwarten stellt gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patientinnen und Patienten mit FLT3-TKD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation eine geeignete Behandlungsoption dar, deren Anteil in der Studie RATIFY jedoch bei nur 11,7 % liegt (84 von 717 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten). Darüber hinaus ist keine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Azacitidin, Sorafenib und beobachtendem Abwarten erfolgt, weshalb die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erhaltungsphase in der Studie RATIFY insgesamt nicht umgesetzt ist.</p> <p>In der Gesamtschau ist festzustellen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erhaltungstherapie in der Studie RATIFY nicht umgesetzt wurde.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1.2 Auf den Start kommt es an: Die Ergebnisse des therapeutischen Gesamtkonzepts sind auf das Erreichen der Remission in der Induktion und Konsolidierung zurückzuführen</p> <div data-bbox="293 679 1263 954" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>Die Studienbehandlung wurde vor einer SZT abgesetzt. Nach einer SZT gingen die Patienten beider Arme aus der RATIFY-Studie in den Versorgungsalltag über und wurden in der Erhaltungsphase patientenindividuell optimal und gleich behandelt. Aufgrund dieser Gleichbehandlung ergibt sich an dieser Stelle kein verzerrender Einfluss auf das Gesamtergebnis der RATIFY-Studie. Die Analysen bei Patienten nach SZT (Zusatzanalyse 1 und 2) zeigen, dass die Weiche für den Erfolg der Therapie in den ersten beiden Phasen gestellt wird.</p></div> <p>Die Behandlung mit Midostaurin stellt ein therapeutisches Gesamtkonzept dar, bestehend aus Induktion/Konsolidierung mit nachfolgender Erhaltungstherapie, die den in der Induktion und Konsolidierung erreichten Therapieerfolg (Remission) langfristig erhalten soll. Eine Meta-Analyse bei mehr als 10.000 AML-Patienten hat gezeigt, dass der Erfolg der Induktion und Konsolidierung für den Therapieerfolg und eine Heilung entscheidend sind [18]. Der Erfolg des therapeutischen Gesamtkonzepts wird somit größtenteils durch die Therapiephasen Induktion und Konsolidierung determiniert. Demgegenüber dient die Erhaltungstherapie hauptsächlich dazu, den bereits während der Induktion und Konsolidierung erreichten Therapieerfolg, die CR, aufrecht zu erhalten.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

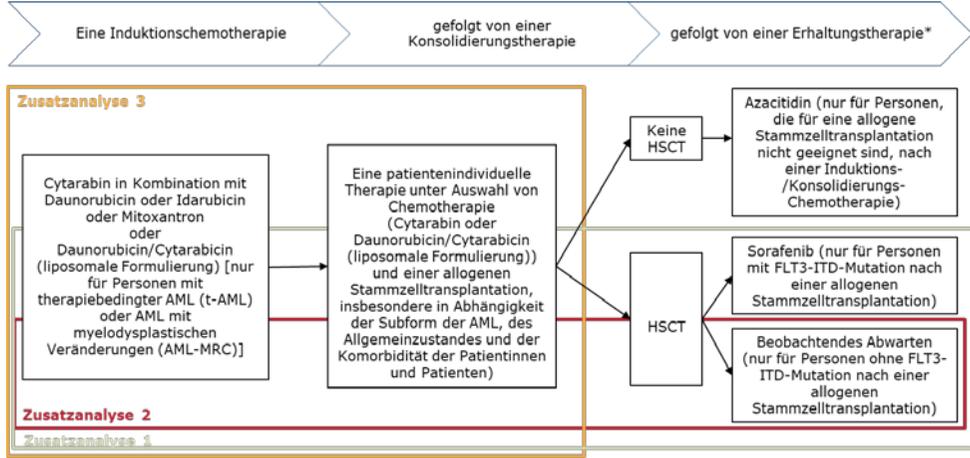
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mit der Stellungnahme legt Novartis Zusatzanalysen der Studie RATIFY vor, welche den Einfluss der Induktion und Konsolidierung auf das Gesamtergebnis zeigen und bestätigen, dass der Effekt auf die Tiefe der Remission in der Induktion und Konsolidierung zurückzuführen ist. Der Effekt entsteht in den beiden ersten Phasen, in denen in der RATIFY-Studie die zVT adäquat umgesetzt ist. Die Erhaltungsphase hat dabei keinen Fazit-relevanten Einfluss auf die Gesamtergebnisse der RATIFY-Studie. In Abbildung 1 findet sich eine schematische Darstellung der vorgelegten Zusatzanalysen der Studie RATIFY [14].</p>  <p style="text-align: center;">*eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der genannten Wirkstoffe</p>	

Abbildung 1: Schematische Darstellung der vorgelegten Zusatzanalysen der Studie **RATIFY**

Analysen der Subpopulation aus Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben (Zusatzanalysen 1), zeigen signifikante Behandlungseffekte bei den Endpunkten Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu), EFS und Krankheitsfreies Überleben (*disease-free survival*; DFS) zugunsten des Midostaurin-Arms (Tabelle 5). Dies bedeutet – da die Behandlung mit der SZT und danach für beide Arme gleich war – dass der gemessene Effekt allein auf die Behandlung in der Induktions- und Konsolidierungsphase zurückzuführen ist.

Tabelle 5: Ergebnisse der Zusatzanalysen 1 für die Endpunkte OS, Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu), EFS und DFS ohne Zensurierung nach SZT bei Patienten mit SZT (FAS) – Studie **RATIFY**

RATIFY-Studie	Midostaurin (N = 219)	Vergleichs- therapie (N = 198)	HR [95%-KI] ^a p-Wert ^b
	Ereignisse – n/N / DFS: n/N*		
OS	118/219 (53,9%)	115/198 (58,1%)	0,821 [0,635; 1,061] 0,1309
Scheitern des kurativen Therapieansatz (via EFSneu ^{c,d})	161/219 (73,5%)	166/198 (83,8%)	0,685 [0,550; 0,853] 0,0007
Scheitern des kurativen Therapieansatz via EFSneu ^{c,e}	144/219 (65,8%)	157/198 (79,3%)	0,633 [0,504; 0,795] <0,0001
EFS ^{c,f}	169/219 (77,2%)	167/198 (84,3%)	0,793 [0,639; 0,984] 0,0338

DFS ^{f,g}	81/131 (61,8%)	78/109 (71,6%)	0,712 [0,520; 0,976] 0,0337	
<p>Finaler Datenschnitt vom 26. März 2022</p> <p>a: Hazard-Ratio mit Wald-KI aus einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor FLT3-Mutation (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) gemäß der Randomisierung.</p> <p>b: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor FLT3-Mutation (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) berechnet.</p> <p>c: Als EFS-Ereignis gilt das Nichterreichen einer CR, Rezidiv nach CR oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst eintritt. Für die Ergebnisse weiterer Analysen wird auf Tabelle 3 verwiesen.</p> <p>d: Operationalisierung der Komponente Therapieversagen: Nichterreichen einer CR während der Induktion oder Konsolidierung, sofern zutreffend</p> <p>e: Operationalisierung der Komponente Therapieversagen: Nichterreichen einer CR im gesamten Follow-up</p> <p>f: Operationalisierung der Komponente Therapieversagen: Nichterreichen einer CR innerhalb von 60 Tagen nach Beginn der Studienbehandlung.</p> <p>g: Als DFS-Ereignis gilt ein Rezidiv nach CR oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst eintritt.</p> <p>N*: Patienten, die eine CR innerhalb von 60 Tagen nach Beginn der Studienbehandlung erreicht haben. Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				
<p>Auch bei Betrachtung einer weiteren Teilpopulation von Zusatzanalyse 1, und zwar nur noch der Patienten, die eine SZT erhalten und eine FLT3 TKD-Mutation haben (Zusatzanalyse 2), bleibt der Effekt von Midostaurin aus der Induktion und Konsolidierung nachfolgend erhalten. Für diese Patienten wurde als zVT Beobachtendes Abwarten definiert. In der Studie RATIFY erfolgten regelmäßige Studienvisiten nach der Behandlung mit einer Stammzelltransplantation. Dies entspricht einer hinreichenden Umsetzung der für diese Patienten definierten zVT Beobachtendes Abwarten. Der Effekt von Midostaurin auf den Endpunkt Gesamtüberleben ist gleichgerichtet zur Primäranalyse, erreicht aufgrund der durch die Teilung der Population eingeschränkten Fallzahl jedoch nicht das Signifikanzniveau. Jedoch ist selbst bei dem kleinen Subkollektiv aus Patienten mit FLT3 TKD-Mutation,</p>				

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>die eine SZT erhielten (N=85), der Behandlungseffekt von Midostaurin aus der Induktion und Konsolidierung so groß, dass sich bei den Endpunkten EFS und DFS statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Midostaurin-Arms zeigen. Die Ergebnisse des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu) sind gleichgerichtet und sind bei Betrachtung des gesamten Follow-up (Nichterreichen einer CR) statistisch signifikant zugunsten des Midostaurin-Arms (Tabelle 6).</p> <p>Tabelle 6: Ergebnisse der Zusatzanalysen 2 für die Endpunkte OS, Scheitern des kurativen Therapieansatzes, EFS und DFS ohne Zensierung nach SZT bei Patienten mit SZT und FLT3 TKD-Mutation (FAS) – Studie RATIFY</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>RATIFY-Studie</th> <th>Midostaurin (N = 43)</th> <th>Vergleichs therapie (N = 42)</th> <th>HR [95%-KI]^a p-Wert^b</th> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">Ereignisse – n/N / DFS: n/N*</td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OS</td> <td>16/43 (37,2%)</td> <td>19/42 (45,2%)</td> <td>0,662 [0,336; 1,303] 0,2279</td> </tr> <tr> <td>Scheitern des kurativen Therapieansatz (via EFSneu)^{c,d}</td> <td>26/43 (60,5%)</td> <td>30/42 (71,4%)</td> <td>0,693 [0,404; 1,189] 0,1763</td> </tr> <tr> <td>Scheitern des kurativen Therapieansatz (via EFSneu)^{c,f}</td> <td>21/43 (48,8%)</td> <td>31/42 (73,8%)</td> <td>0,458 [0,258; 0,812] 0,0063</td> </tr> </tbody> </table>	RATIFY-Studie	Midostaurin (N = 43)	Vergleichs therapie (N = 42)	HR [95%-KI]^a p-Wert^b		Ereignisse – n/N / DFS: n/N*			OS	16/43 (37,2%)	19/42 (45,2%)	0,662 [0,336; 1,303] 0,2279	Scheitern des kurativen Therapieansatz (via EFSneu) ^{c,d}	26/43 (60,5%)	30/42 (71,4%)	0,693 [0,404; 1,189] 0,1763	Scheitern des kurativen Therapieansatz (via EFSneu) ^{c,f}	21/43 (48,8%)	31/42 (73,8%)	0,458 [0,258; 0,812] 0,0063	
RATIFY-Studie	Midostaurin (N = 43)	Vergleichs therapie (N = 42)	HR [95%-KI]^a p-Wert^b																			
	Ereignisse – n/N / DFS: n/N*																					
OS	16/43 (37,2%)	19/42 (45,2%)	0,662 [0,336; 1,303] 0,2279																			
Scheitern des kurativen Therapieansatz (via EFSneu) ^{c,d}	26/43 (60,5%)	30/42 (71,4%)	0,693 [0,404; 1,189] 0,1763																			
Scheitern des kurativen Therapieansatz (via EFSneu) ^{c,f}	21/43 (48,8%)	31/42 (73,8%)	0,458 [0,258; 0,812] 0,0063																			

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	EFS ^{c,f}	28/43 (65,1%)	34/42 (81,0%)	0,596 [0,356; 1,000] 0,0456	In der Zusatzanalyse 1 betrachtet der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Patientinnen und Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in der Erhaltungstherapie für die stammzelltransplantierten Patientinnen und Patienten aus den eingereichten Daten nicht beurteilbar. Zudem ist das Anwendungsgebiet von Midostaurin nicht bezüglich der Durchführung einer Stammzelltransplantation eingeschränkt. Die Zusatzanalyse 1 wird als nicht geeignet für die Nutzenbewertung erachtet und nicht herangezogen.
	DFS ^{f,e}	11/26 (42,3%)	13/21 (61,9%)	0,426 [0,189; 0,960] 0,0341	
	<p>Finaler Datenschnitt vom 26. März 2022</p> <p>a: Hazard-Ratio mit Wald-KI aus einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor FLT3-Mutation (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) gemäß der Randomisierung.</p> <p>b: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor FLT3-Mutation (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) berechnet.</p> <p>c: Als EFS bzw. EFSneu-Ereignis gilt das Nichterreichen einer CR, Rezidiv nach CR oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst eintritt. Für die Ergebnisse weiterer Analysen wird auf Tabelle 3 verwiesen.</p> <p>d: Operationalisierung der Komponente Therapieversagen: Nichterreichen einer CR während der Induktion oder Konsolidierung, sofern zutreffend</p> <p>e: Operationalisierung der Komponente Therapieversagen: Nichterreichen einer CR im gesamten Follow-up</p> <p>f: Operationalisierung der Komponente Therapieversagen: Nichterreichen einer CR innerhalb von 60 Tagen nach Beginn der Studienbehandlung</p> <p>g: Als DFS-Ereignis gilt ein rezidiv nach CR oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst eintritt.</p> <p>N*: Patienten, die eine CR innerhalb von 60 Tagen nach Beginn der Studienbehandlung erreicht haben. Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Studie RATIFY wurden Patienten, die eine SZT erhielten, nicht weiter mit der Studienmedikation behandelt. Die Patienten beider Arme wurden nach der SZT patientenindividuell, studienunabhängig und der Versorgungsrealität bzw. den Leitlinienempfehlungen entsprechend gleichbehandelt.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Abweichung von der zVT in der Erhaltungsphase ist nicht groß genug, um den Effekt von Midostaurin für die Gesamtstrategie in Frage zu stellen. Die Analysen belegen, dass der Nutzen, der in Induktion und Konsolidierung entsteht, ein relevanter Nutzen ist. Auf den Start kommt es an.</p>	<p>In der Zusatzanalyse 2 betrachtet der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich stammzelltransplantierte Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-TKD-Mutation. Die Patientinnen und Patienten mit FLT3-TKD-Mutation stellen nur eine kleine Subgruppe des vorliegenden Anwendungsgebiets dar. Entsprechend adressiert die vorgelegte Zusatzanalyse 2 lediglich 11,7 % der Studienpopulation der RATIFY-Studie. Daher wird die Aussagekraft dieser Zusatzanalyse insgesamt als zu gering bewertet, um hinreichend sichere Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1.3 Der Start ist mit Midostaurin signifikant besser: Der Zusatznutzen gegenüber der zVT ist in Induktion und Konsolidierungsphase belegt</p> <div data-bbox="291 662 1265 901" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Der Zusatznutzen von Midostaurin entsteht in der Induktion und Konsolidierung. Hier ist die zVT adäquat umgesetzt. Es zeigen sich ein numerischer Überlebensvorteil und signifikante Vorteile zugunsten von Midostaurin bei den Endpunkten Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu) sowie EFS und DFS. Daraus ergibt sich ein Zusatznutzen von Midostaurin für die Induktions- und Konsolidierungsphase.</p> </div> <p>Werden die Patienten zu Beginn der Erhaltungsphase zensiert (Zusatzanalyse 3), zeigen sich nach wie vor ein numerischer Überlebensvorteil und signifikante Vorteile zugunsten von Midostaurin bei den Endpunkten Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu) sowie EFS und DFS (siehe Tabelle 7). In den ersten beiden Therapiephasen werden die Weichen für den Erfolg des therapeutischen Gesamtkonzeptes mit kurativer Intention gestellt. Es zeigt sich selbst ohne Berücksichtigung der Erhaltungstherapie ein für den Patienten entscheidender Behandlungseffekt von Midostaurin. Die seitens des G-BA festgelegte zVT wurde in diesen beiden Therapiephasen adäquat umgesetzt (weitere Ausführungen zur Konsolidierungstherapie siehe Abschnitt 3.1.2 und Modul 4A) und erlauben die Ableitung eines Zusatznutzens.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>2. Tabelle 7: Ergebnisse der Zusatzanalysen 3 für die Endpunkte OS, Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu), EFS und DFS ohne Zensierung nach SZT und mit Zensierung zu Beginn der Erhaltungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie RATIFY</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>RATIFY-Studie</th> <th>Midostaurin (N = 360)</th> <th>Vergleichs therapie (N = 357)</th> <th>HR [95%-KI]^a p-Wert^b</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Ereignisse – n/N / DFS: n/N*</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OS</td> <td>143/360 (39,7%)</td> <td>162/357 (45,4%)</td> <td>0,831 [0,664; 1,041] 0,1061</td> </tr> <tr> <td>Scheitern des kurativen Therapieansatz (via EFSneu)^{c,d}</td> <td>168/360 (46,7%)</td> <td>221/357 (61,9%)</td> <td>0,678 [0,554; 0,830] 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Scheitern des kurativen Therapieansatz (via EFSneu)^{c,e}</td> <td>147/360 (40,8%)</td> <td>207/357 (58,0%)</td> <td>0,630 [0,509; 0,779] <0,0001</td> </tr> <tr> <td>EFS^{c,f}</td> <td>205/360 (56,9%)</td> <td>251/357 (70,3%)</td> <td>0,736 [0,612; 0,886] 0,0011</td> </tr> </tbody> </table>	RATIFY-Studie	Midostaurin (N = 360)	Vergleichs therapie (N = 357)	HR [95%-KI]^a p-Wert^b	Ereignisse – n/N / DFS: n/N*				OS	143/360 (39,7%)	162/357 (45,4%)	0,831 [0,664; 1,041] 0,1061	Scheitern des kurativen Therapieansatz (via EFSneu) ^{c,d}	168/360 (46,7%)	221/357 (61,9%)	0,678 [0,554; 0,830] 0,0001	Scheitern des kurativen Therapieansatz (via EFSneu) ^{c,e}	147/360 (40,8%)	207/357 (58,0%)	0,630 [0,509; 0,779] <0,0001	EFS ^{c,f}	205/360 (56,9%)	251/357 (70,3%)	0,736 [0,612; 0,886] 0,0011	
RATIFY-Studie	Midostaurin (N = 360)	Vergleichs therapie (N = 357)	HR [95%-KI]^a p-Wert^b																							
Ereignisse – n/N / DFS: n/N*																										
OS	143/360 (39,7%)	162/357 (45,4%)	0,831 [0,664; 1,041] 0,1061																							
Scheitern des kurativen Therapieansatz (via EFSneu) ^{c,d}	168/360 (46,7%)	221/357 (61,9%)	0,678 [0,554; 0,830] 0,0001																							
Scheitern des kurativen Therapieansatz (via EFSneu) ^{c,e}	147/360 (40,8%)	207/357 (58,0%)	0,630 [0,509; 0,779] <0,0001																							
EFS ^{c,f}	205/360 (56,9%)	251/357 (70,3%)	0,736 [0,612; 0,886] 0,0011																							

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	DFS ^{f,g}	59/213 (27,7%)	85/191 (44,5%)	0,550 [0,393; 0,769] 0,0004	In der Zusatzanalyse 3 zensiert der pharmazeutische Unternehmer die Patientinnen und Patienten zum Beginn der Erhaltungstherapie und legt hierzu Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Ereignisfreien Überleben (EFS) und zum krankheitsfreien Überleben (DFS) vor. In dieser Zusatzanalyse werden somit ausschließlich die Behandlungsphasen der Induktions- und Konsolidierungstherapie betrachtet, welche einen Beobachtungszeitraum von lediglich 6 Monaten umfassen. Dieser Zeitraum wird unter Berücksichtigung der 10-jährigen Nachbeobachtung in der Studie RATIFY nicht als hinreichend erachtet, um darauf basierend eine Bewertung des Zusatznutzens durchzuführen. Zudem treten nach 6 Monaten weitere der vom Endpunkt EFS umfassten Ereignisse in relevantem Ausmaß auf. Es kann bei einer alleinigen Betrachtung dieser Therapiephasen nicht hinreichend sicher abgeleitet werden, dass der in diesem
<p>Finaler Datenschnitt vom 26. März 2022</p> <p>a: Hazard-Ratio mit Wald-KI aus einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor FLT3-Mutation (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) gemäß der Randomisierung.</p> <p>b: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor FLT3-Mutation (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) berechnet.</p> <p>c: Als EFS-Ereignis gilt das Nichterreichen einer CR, Rezidiv nach CR oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst eintritt. Für die Ergebnisse weiterer Analysen wird auf Tabelle 3 verwiesen.</p> <p>d: Operationalisierung der Komponente Therapieversagen: Nichterreichen einer CR während der Induktion oder Konsolidierung, sofern zutreffend</p> <p>e: Operationalisierung der Komponente Therapieversagen: Nichterreichen einer CR im gesamten Follow-up</p> <p>f: Operationalisierung der Komponente Therapieversagen: Nichterreichen einer CR innerhalb von 60 Tagen nach Beginn der Studienbehandlung</p> <p>g: Als DFS-Ereignis gilt ein Rezidiv nach CR oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst eintritt.</p> <p>N*: Patienten, die eine CR innerhalb von 60 Tagen nach Beginn der Studienbehandlung erreicht haben. Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Fazit: Auch ohne Berücksichtigung der Erhaltungstherapie zeigt sich für die Therapiephasen Induktion und Konsolidierung bei mehreren patientenrelevanten Endpunkten ein Zusatznutzen von Midostaurin.</p>					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtfazit zur Umsetzung der zVT (Abschnitt 3):</p> <p>Es ist festzustellen, dass der Effekt der therapeutischen Gesamtstrategie insbesondere auf die Tiefe der Remission durch die Induktion und Konsolidierung zurückzuführen ist. Dies zeigt sich konsistent über alle vorgelegten Zusatzanalysen und patientenrelevanten Endpunkte (OS, Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFSneu), EFS und DFS) hinweg. Die einzelnen Therapiephasen können jedoch nicht isoliert betrachtet werden, da es sich um ein therapeutisches Gesamtkonzept handelt. Die Weichen für den Erfolg des therapeutischen Gesamtkonzeptes werden dabei in der Induktions- und Konsolidierungsphase gestellt. In diesen entscheidenden Therapiephasen ist die zVT ebenso adäquat umgesetzt worden, wie bei den Patienten mit FLT3 TKD-Mutation, die eine SZT erhielten, womit die Studie RATIFY gesamthaft zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.</p> <p>Die Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der vorliegenden 10-Jahres-Daten der RATIFY-Studie einzuordnen, die einen Nachweis des kurativen Behandlungseffekts von Midostaurin erlauben. Die Aussagekraft der finalen Studienergebnisse ist dementsprechend als hoch zu bewerten. Die zVT ist hinreichend umgesetzt und der Zusatznutzen ist anhand der randomisierten kontrollierten Studie RATIFY zu bewerten.</p>	<p>Zeitraum beobachtete Effekt in der Erhaltungsphase bzw. in der Nachbeobachtung bestehen bleibt. Unabhängig von diesen Gesichtspunkten umfasst das zugelassene Anwendungsgebiet von Midostaurin als festen Bestandteil auch die Erhaltungstherapie. Die vorgelegte Zusatzanalyse 3 ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet von Midostaurin bestehend aus Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie nicht geeignet. Daher wird die Zusatzanalyse 3 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p><u>Fazit zur Eignung der Daten der RATIFY-Studie</u></p> <p>In der Gesamtschau ist festzustellen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erhaltungstherapie in der Studie RATIFY nicht umgesetzt wurde. Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Zusatzanalysen stellen keine hinreichend geeignete Datengrundlage für Bewertung dar. Die Studiendaten der Studie RATIFY erlauben somit keine Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der vorliegenden zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse der Studie RATIFY unverändert einen Zusatznutzen gegenüber der zVT <p>Die Studienergebnisse der Studie RATIFY belegen eindrücklich die Wirksamkeit von Midostaurin bei Patienten mit AML gegenüber der Vergleichstherapie und belegen den Zusatznutzen von Midostaurin. Die vorliegenden 10-Jahresdaten der RATIFY-Studie belegen nun den, bereits im ersten Bewertungsverfahren angedeuteten, kurativen Behandlungseffekt von Midostaurin. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie RATIFY zusammengefasst. Eine Übersicht der Ergebnisse der RATIFY-Studie sind der Tabelle 8 im Anhang zu entnehmen.</p> <p>Konkret wird durch Midostaurin insbesondere das Risiko zu Versterben statistisch signifikant gesenkt bzw. ein Überlebensvorteil erzielt. Insgesamt ergibt sich vor dem Hintergrund des belegten kurativen Behandlungseffekts und der erheblich verlängerten Überlebenszeit von Midostaurin für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie.</p> <p>Für die Endpunkte Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu), Ereignisfreies Überleben und Krankheitsfreies Überleben zeigen sich signifikante Vorteile für Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie. Die Ergebnisse dieser Endpunkte und insbesondere des Endpunktes Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu) sind von außerordentlicher Patientenrelevanz (weitere Ausführungen siehe Abschnitt 2). Die Behandlungseffekte von Midostaurin auf den besonders relevanten Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (via EFSneu) sind bei</p>	<p>Bei der Studie RATIFY handelt es sich eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Anwendung von Midostaurin in der Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. In Bezug auf die die Erhaltungstherapie ist die vorliegende</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verschiedenen Operationalisierungen der Komponente Therapieversagen konsistent und gleichgerichtet, was die Robustheit des Behandlungseffekts von Midostaurin zeigt. Vor dem Hintergrund des belegten kurativen Behandlungseffekts von Midostaurin ergibt sich für diese Endpunkte ebenfalls ein Zusatznutzen von Midostaurin gegenüber der zVT.</p> <p>Des Weiteren zeigt sich im Endpunkt Remissionsdauer ein signifikanter Vorteil für Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie und es ergibt sich ein Zusatznutzen von Midostaurin gegenüber der zVT.</p> <p>Alle UE, bei denen sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Midostaurin zeigt, sind als bekannte, zumeist häufig bis sehr häufig auftretende Nebenwirkungen in der Fachinformation von Midostaurin angegeben. Unerwünschte Ereignisse (UE), die den Gastrointestinaltrakt, die Haut und das blutbildende System betreffen, sind lange bekannte und in der Regel gut kontrollierbare Nebenwirkungen einer intensiven Chemotherapie, die auch ohne Zugabe von Midostaurin bei einem Großteil der Patienten auftreten. Darüber hinaus zeigt sich ein patientenrelevanter Vorteil im Preferred Term (PT) schwere Übelkeit (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; CTCAE-Grad ≥ 3) und bei der Systemorganklasse (<i>system organ class</i>; SOC) Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (CTCAE-Grad ≥ 3), der maßgeblich durch den PT schwere Strahlenmukositis (CTCAE-Grad ≥ 3) getrieben wird. Bei Abwägung der Ergebnisse im Hinblick auf die UEs zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil von Midostaurin gegenüber der zVT.</p>	<p>zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie RATIFY nicht umgesetzt. Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Zusatzanalysen stellen keine hinreichend geeignete Datengrundlage für Bewertung dar. Die Studiendaten der Studie RATIFY erlauben somit keine Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der vorliegenden zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Insgesamt geht aus der vorliegenden Leitlinienempfehlung und der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaft im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eindeutig hervor, dass die Induktions- und Konsolidierungstherapie mit einer Midostaurin-Kombinationstherapie in der vorliegenden Indikation bei Vorliegen einer FLT3-Mutation den aktuellen Therapiestandard darstellt und Midostaurin in der aktuellen klinischen Versorgungssituation ein entsprechend hoher Stellenwert in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und FLT3-Mutation beigemessen wird. Unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV kann Midostaurin in diesem Verfahren jedoch nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegenden Nutzenbewertung bestimmt werden. In der Erhaltungstherapie werden in Abhängigkeit von der Induktions- und Konsolidierungstherapie neben Midostaurin weitere Arzneimittel empfohlen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtschau und vor dem Hintergrund der besonders gelagerten Fallkonstellation mit Midostaurin als seit Jahren etabliertem Therapiestandard bei FLT3-mutierter AML, der Bedeutung der 10-Jahresdaten und im Einklang mit der AM-Nutzen-V wird durch Midostaurin eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht. Es ergibt sich somit in Anbetracht des belegten kurativen Behandlungseffekts von Midostaurin ein Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet.</p>	<p>Somit ist ein Zusatznutzen von Midostaurin bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten in kompletter Remission gegenüber der für den vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

- Literatur

1. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377(5):454–64. doi: 10.1056/NEJMoa1614359.
2. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H 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):1345–77. doi: 10.1182/blood.2022016867.
3. Lachowiec CA, Long N, Saultz J, Gandhi A, Newell LF, Hayes-Lattin B et al. Comparison and validation of the 2022 European LeukemiaNet guidelines in acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2023; 7(9):1899–909. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009010.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Midostaurin (akute myeloische Leukämie) vom 5. April 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3277/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_AML_D-319_BAnz.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-267 / 2022-B-268 (21. Dezember 2022); 2023.
6. Röllig C, Ayuk FA, Braess J, Heuser M, Manz MG, Passweg J et al. Onkopedia Leitlinien - Akute Myeloische Leukämie (AML); 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 29.09.2023.
7. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Onureg® Filmtabletten. Stand: Juni 2021; 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 05.10.2023.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Acute Myeloid Leukemia. Version 4.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf, aufgerufen am 01.10.2023.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Midostaurin (akute myeloische Leukämie) vom 5. April 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4916/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_AML_D-319_TrG.pdf, aufgerufen am 05.10.2023.
10. DGHO. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V; 2018. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/midostaurin/midostaurin-dgho-stellungnahme-20180205.pdf>, aufgerufen am 25.08.2023.

11. 11.Novartis Pharma GmbH. 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): Abbreviated Clinical Study Report; Final report; 13.2.2023.
12. 12.Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Lisocabtagen maraleucel (neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). Stand: 16.11.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6278/2023-11-16_AM-RL-XII_Lisocabtagen-maraleucel_D-951.pdf, aufgerufen am 18.02.2024.
13. 13.Röllig C. Akute myeloische Leukämie: Therapie im Wandel. Deutsches Ärzteblatt Online 2020; 3. doi: 10.3238/PersOnko.2020.11.20.01.
14. 14.Novartis Pharma GmbH. Zusatzanalysen der RATIFY-Studie; 2024.
15. 15.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) Lisocabtagen maraleucel (neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B; nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). Stand: 16.11.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9955/2023-11-16_AM-RL-XII_Lisocabtagen-maraleucel_D-951_TrG.pdf, aufgerufen am 18.02.2024.
16. 16.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). Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). Stand: 21.12.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10060/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-889_TrG.pdf, aufgerufen am 18.02.2024.
17. 17.Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Midostaurin (akute myeloische Leukämie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-110, Version: 1.0, Stand: 09.02.2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7119/2023-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Midostaurin_D-991.pdf, aufgerufen am 17.02.2024.
18. 18.Short NJ, Zhou S, Fu C, Berry DA, Walter RB, Freeman SD et al. Association of Measurable Residual Disease With Survival Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 2020; 6(12):1890–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4600.

- Anhang

3. Tabelle 8: Ergebnisse der Studie **RATIFY** und Ableitung des Zusatznutzens

Endpunkt RCT	Midostaurin vs. Vergleichstherapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
Endpunkt Mortalität		
Gesamtüberleben ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation	HR 0,820 [0,673; 0,999]; 0,0489	Zusatznutzen: Belegt
Endpunkt Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation ^a	HR 0,702 [0,587; 0,840]; <0.0001	Zusatznutzen: Belegt
Ereignisfreies Überleben ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation	HR 0,793 [0,671; 0,938]; 0,0065	Zusatznutzen: Belegt
Krankheitsfreies Überleben ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation	HR 0,739 [0,572; 0,954]; 0,0196	Zusatznutzen: Belegt
Komplettremission	RR 1,10 [0,97; 1,25]; 0,147	Zusatznutzen: Nicht belegt
Remissionsdauer	HR 0,736 [0,555; 0,976]; 0,0324	
Häufigkeit von Stammzelltransplantationen	RR 0,96 [0,92; 1,01]; 0,857	Zusatznutzen: Nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse^b		
Gesamtraten		
UE jeglichen Schweregrads (alle außer Nordamerika)	HR 1,39 [1,01; 1,91]; 0,125	- ^c
UE jeglichen Schweregrads (Nordamerika)	HR 0,82 [0,58; 1,16]; 0,232	- ^c

Endpunkt RCT	Midostaurin vs. Vergleichstherapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (alle Studienzentren)	HR 1,06 [0,85; 1,31]; 0,851	Zusatznutzen: Nicht belegt
SUE (alle außer Nordamerika)	HR 0,91 [0,70; 1,120]; 0,506	Zusatznutzen: Nicht belegt
SUE (Nordamerika)	HR 1,14 [0,80; 1,63]; 0,455	Zusatznutzen: Nicht belegt
Therapieabbruch wegen UE (alle außer Nordamerika)	HR 1,42 [0,71; 2,83]; 0,324	Zusatznutzen: Nicht belegt
Therapieabbruch wegen UE (Nordamerika)	HR 1,22 [0,46; 3,21]; 0,694	Zusatznutzen: Nicht belegt
UE von besonderem Interesse^d		
Gastrointestinale Toxizität		
UE jeglichen Schweregrads (alle Studienzentren)	HR 1,15 [0,97; 1,38]; 0,024	Größerer Schaden
Hauttoxizität		
CTCAE-Grad ≥ 3 (alle Studienzentren)	HR 1,67 [1,10; 2,52]; 0,015	Größerer Schaden
UE nach SOC und PT^d		
Jegliches UE nach SOC/PT		
PT Übelkeit (alle außer Nordamerika)	HR 1,36 [1,09; 1,70]; 0,002	Größerer Schaden
PT Stomatitis (alle außer Nordamerika)	HR 1,59 [1,01; 2,49]; 0,041	Größerer Schaden

Endpunkt RCT	Midostaurin vs. Vergleichstherapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
PT (alle außer Nordamerika) Hyperhidrose	HR 1,91 [1,06; 3,43]; 0,027	Größerer Schaden
PT (alle außer Nordamerika) Depression	HR 0,44 [0,21; 0,92]; 0,025	Zusatznutzen: Belegt
PT Neutropene Sepsis (Nordamerika)	HR 9,87 [1,26; 77,11]; 0,007	Größerer Schaden
PT Appetit vermindert (Nordamerika)	HR 0,34 [0,16; 0,73]; 0,004	Zusatznutzen: Belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (alle Studienzentren)	HR 1,79 [1,16; 2,76]; 0,009	Größerer Schaden
PT Exfoliative Dermatitis (alle Studienzentren)	HR 2,00 [1,21; 3,30]; 0,006	Größerer Schaden
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (alle Studienzentren)	HR 0,51 [0,28; 0,94]; 0,027	Zusatznutzen: Belegt
PT Strahlenmukositis (alle Studienzentren)	HR 0,49 [0,25; 0,99]; 0,041	Zusatznutzen: Belegt
PT Hämoglobin erniedrigt (alle Studienzentren)	HR 1,29 [1,08; 1,53]; 0,002	Größerer Schaden
PT Übelkeit (alle Studienzentren)	HR 0,57 [0,32; 0,99]; 0,041	Zusatznutzen: Belegt
PT Neutropene Sepsis (alle Studienzentren)	HR 11,06 [1,44; 85,06]; 0,004	Größerer Schaden

Endpunkt RCT	Midostaurin vs. Vergleichstherapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
SUE nach SOC/PT		
PT (Nordamerika)	Neutropene Sepsis HR n. b. [n. b.; n. b.]; 0,009	Größerer Schaden ^e
<p>a: Operationalisierung der Komponente Therapieversagen: Nichterreichen einer CR im gesamten Follow-up</p> <p>b: In Nordamerika wurden UE unabhängig vom CTCAE-Schweregrad bei 13 vordefinierten UE erfasst. Alle anderen UE wurden bei CTCAE Grad ≥ 3 dokumentiert. In Zentren außerhalb Nordamerikas wurden alle UE stets unabhängig vom CTCAE-Schweregrad dokumentiert.</p> <p>c: Nur ergänzende Darstellung, da gemäß Spruchpraxis des G-BA in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sein können.</p> <p>d: Darstellung beschränkt auf Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied.</p> <p>e: Diese Analyse bezieht sich ausschließlich auf Nordamerika. Hier traten in der Midostaurin-Gruppe 7 Ereignisse und kein Ereignis in der Vergleichsgruppe auf. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Literatur

1. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377(5):454–64. doi: 10.1056/NEJMoa1614359.
2. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H 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):1345–77. doi: 10.1182/blood.2022016867.
3. Lachowiec CA, Long N, Saultz J, Gandhi A, Newell LF, Hayes-Lattin B et al. Comparison and validation of the 2022 European LeukemiaNet guidelines in acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2023; 7(9):1899–909. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009010.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Midostaurin (akute myeloische Leukämie) vom 5. April 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3277/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_AML_D-319_BAnz.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-267 / 2022-B-268 (21. Dezember 2022); 2023.
6. Röllig C, Ayuk FA, Braess J, Heuser M, Manz MG, Passweg J et al. Onkopedia Leitlinien - Akute Myeloische Leukämie (AML); 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 29.09.2023.
7. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Onureg® Filmtabletten. Stand: Juni 2021; 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 05.10.2023.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Acute Myeloid Leukemia. Version 4.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf, aufgerufen am 01.10.2023.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Midostaurin (akute myeloische Leukämie) vom 5. April 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4916/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_AML_D-319_TrG.pdf, aufgerufen am 05.10.2023.
10. DGHO. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V; 2018. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/midostaurin/midostaurin-dgho-stellungnahme-20180205.pdf>, aufgerufen am 25.08.2023.
11. Novartis Pharma GmbH. 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): Abbreviated Clinical Study Report; Final report; 13.2.2023.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch

- (SGB V). Lisocabtagen maraleucel (neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und folliculäres Lymphom Grad 3B, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). Stand: 16.11.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6278/2023-11-16_AM-RL-XII_Lisocabtagen-maraleucel_D-951.pdf, aufgerufen am 18.02.2024.
13. Röllig C. Akute myeloische Leukämie: Therapie im Wandel. Deutsches Ärzteblatt Online 2020; 3. doi: 10.3238/PersOnko.2020.11.20.01.
 14. Novartis Pharma GmbH. Zusatzanalysen der RATIFY-Studie; 2024.
 15. 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) Lisocabtagen maraleucel (neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und folliculäres Lymphom Grad 3B; nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). Stand: 16.11.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9955/2023-11-16_AM-RL-XII_Lisocabtagen-maraleucel_D-951_TrG.pdf, aufgerufen am 18.02.2024.
 16. 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). Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). Stand: 21.12.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10060/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-889_TrG.pdf, aufgerufen am 18.02.2024.
 17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Midostaurin (akute myeloische Leukämie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-110, Version: 1.0, Stand: 09.02.2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7119/2023-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Midostaurin_D-991.pdf, aufgerufen am 17.02.2024.
 18. Short NJ, Zhou S, Fu C, Berry DA, Walter RB, Freeman SD et al. Association of Measurable Residual Disease With Survival Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 2020; 6(12):1890–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4600.

Anhang

Tabelle 9: Ergebnisse der Studie RATIFY und Ableitung des Zusatznutzens

Endpunkt RCT	Midostaurin vs. Vergleichstherapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
Endpunkt Mortalität		
Gesamtüberleben ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation	HR 0,820 [0,673; 0,999]; 0,0489	Zusatznutzen: Belegt
Endpunkt Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation ^a	HR 0,702 [0,587; 0,840]; <0.0001	Zusatznutzen: Belegt
Ereignisfreies Überleben ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation	HR 0,793 [0,671; 0,938]; 0,0065	Zusatznutzen: Belegt
Krankheitsfreies Überleben ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation	HR 0,739 [0,572; 0,954]; 0,0196	Zusatznutzen: Belegt
Komplettremission	RR 1,10 [0,97; 1,25]; 0,147	Zusatznutzen: Nicht belegt
Remissionsdauer	HR 0,736 [0,555; 0,976]; 0,0324	
Häufigkeit von Stammzelltransplantationen	RR 0,96 [0,92; 1,01]; 0,857	Zusatznutzen: Nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse^b		
Gesamtraten		
UE jeglichen Schweregrads (alle außer Nordamerika)	HR 1,39 [1,01; 1,91]; 0,125	- ^c
UE jeglichen Schweregrads (Nordamerika)	HR 0,82 [0,58; 1,16]; 0,232	- ^c
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (alle Studienzentren)	HR 1,06 [0,85; 1,31]; 0,851	Zusatznutzen: Nicht belegt
SUE (alle außer Nordamerika)	HR 0,91 [0,70; 1,120]; 0,506	Zusatznutzen: Nicht belegt
SUE (Nordamerika)	HR 1,14 [0,80; 1,63]; 0,455	Zusatznutzen: Nicht belegt
Therapieabbruch wegen UE (alle außer Nordamerika)	HR 1,42 [0,71; 2,83]; 0,324	Zusatznutzen: Nicht belegt

Endpunkt RCT	Midostaurin vs. Vergleichstherapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
Therapieabbruch wegen UE (Nordamerika)	HR 1,22 [0,46; 3,21]; 0,694	Zusatznutzen: Nicht belegt
UE von besonderem Interesse^d		
Gastrointestinale Toxizität		
UE jeglichen Schweregrads (alle Studienzentren)	HR 1,15 [0,97; 1,38]; 0,024	Größerer Schaden
Hauttoxizität		
CTCAE-Grad ≥3 (alle Studienzentren)	HR 1,67 [1,10; 2,52]; 0,015	Größerer Schaden
UE nach SOC und PT^d		
Jegliches UE nach SOC/PT		
PT Übelkeit (alle außer Nordamerika)	HR 1,36 [1,09; 1,70]; 0,002	Größerer Schaden
PT Stomatitis (alle außer Nordamerika)	HR 1,59 [1,01; 2,49]; 0,041	Größerer Schaden
PT Hyperhidrose (alle außer Nordamerika)	HR 1,91 [1,06; 3,43]; 0,027	Größerer Schaden
PT Depression (alle außer Nordamerika)	HR 0,44 [0,21; 0,92]; 0,025	Zusatznutzen: Belegt
PT Neutropene Sepsis (Nordamerika)	HR 9,87 [1,26; 77,11]; 0,007	Größerer Schaden
PT Appetit vermindert (Nordamerika)	HR 0,34 [0,16; 0,73]; 0,004	Zusatznutzen: Belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (alle Studienzentren)	HR 1,79 [1,16; 2,76]; 0,009	Größerer Schaden
PT Exfoliative Dermatitis (alle Studienzentren)	HR 2,00 [1,21; 3,30]; 0,006	Größerer Schaden
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (alle Studienzentren)	HR 0,51 [0,28; 0,94]; 0,027	Zusatznutzen: Belegt
PT Strahlenmukositis (alle Studienzentren)	HR 0,49 [0,25; 0,99]; 0,041	Zusatznutzen: Belegt
PT Hämoglobin erniedrigt (alle Studienzentren)	HR 1,29 [1,08; 1,53]; 0,002	Größerer Schaden

Endpunkt RCT	Midostaurin vs. Vergleichstherapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
PT Übelkeit (alle Studienzentren)	HR 0,57 [0,32; 0,99]; 0,041	Zusatznutzen: Belegt
PT Neutropene Sepsis (alle Studienzentren)	HR 11,06 [1,44; 85,06]; 0,004	Größerer Schaden
SUE nach SOC/PT		
PT Neutropene Sepsis (Nordamerika)	HR n. b. [n. b.; n. b.]; 0,009	Größerer Schaden ^e
<p>a: Operationalisierung der Komponente Therapieversagen: Nichterreichen einer CR im gesamten Follow-up</p> <p>b: In Nordamerika wurden UE unabhängig vom CTCAE-Schweregrad bei 13 vordefinierten UE erfasst. Alle anderen UE wurden bei CTCAE Grad ≥ 3 dokumentiert. In Zentren außerhalb Nordamerikas wurden alle UE stets unabhängig vom CTCAE-Schweregrad dokumentiert.</p> <p>c: Nur ergänzende Darstellung, da gemäß Spruchpraxis des G-BA in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sein können.</p> <p>d: Darstellung beschränkt auf Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied.</p> <p>e: Diese Analyse bezieht sich ausschließlich auf Nordamerika. Hier traten in der Midostaurin-Gruppe 7 Ereignisse und kein Ereignis in der Vergleichsgruppe auf.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

5.2 Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	22.02.2024
Stellungnahme zu	Midostaurin/Rydapt®
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.02.2024 die Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Bericht-Nr. 1721) von Midostaurin (Rydapt®) in der Indikation Erwachsene 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 veröffentlicht. Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (nachfolgend Daiichi Sankyo) entwickelt und vertreibt Arzneimittel zur Behandlung der Akuten Myeloischen Leukämie. Daiichi Sankyo nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nach dem 5. Kapitel § 19 Absatz 1 VerfO Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Midostaurin (Rydapt®).</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Anmerkung</p> <p>Im vorgelegten Dossier hat der pU die Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Anwendungsgebiet abgeleitet. Dabei wurde zum einen auf öffentlich verfügbare Daten des Robert Koch-Instituts, des Bundesministeriums für Gesundheit sowie des Statistischen Bundesamts zurückgegriffen und zum anderen eine retrospektive Kohortenstudie auf Basis von GKV-Routinedaten herangezogen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von Daiichi Sankyo ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist aus Sicht von Daiichi Sankyo aus mehreren Gründen von einer Überschätzung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation auszugehen, die nachfolgend aufgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Ermittlung der Inzidenz ist durch die Selektion der Patient*innen über die verwendeten ICD-10-GM-Diagnosecodes in der GKV-Routinedatenanalyse mit großen Unsicherheiten behaftet. Die Analyse schränkt in der 5. Stelle beispielsweise nicht auf den Code 0 ein, so dass neben inzidenten Patient*innen auch Patient*innen in kompletter Remission erfasst werden. Auch das IQWiG führt aus, dass die Daten mit Unsicherheit behaftet sind, da insbesondere auch „weitere Angaben zur Gesamtbeurteilung des methodischen Vorgehens“ fehlen (1). Aus Sicht von Daiichi Sankyo sollte daher, aufgrund der benannten methodischen Limitationen und Unsicherheiten der GKV-Routinedatenanalyse, die Herleitung der Inzidenz, wie bereits in vorangegangenen Verfahren in der AML akzeptiert, auf Basis öffentlich verfügbarer Daten des Robert Koch-Instituts, des Bundesministeriums für Gesundheit sowie des Statistischen Bundesamts erfolgen (2). <ul style="list-style-type: none"> A. - Der pU geht auf Basis des AMLSG-BiO-Registers von einem Anteil von 80,5% inzidenten AML-Patient*innen aus, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. Hierin enthalten sind jedoch auch Patient*innen, die BSC erhalten haben. Daher liegt der Anteil an inzidenten AML-Patient*innen, die eine intensive Chemotherapie erhalten haben, bei lediglich 71,1% (3). Da im 	<p>Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A23-110) zugrunde gelegt.</p> <p>Als Obergrenze berücksichtigt der G-BA die im Dossier angegebene Patientenzahl des pharmazeutischen Unternehmers. Die Angabe des pharmazeutischen Unternehmers ist mit verschiedenen Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Zur Ermittlung der Inzidenz nutzt der pharmazeutische Unternehmer eine Routinedatenanalyse. Inwieweit die verwendeten Diagnosecodes geeignet sind, ausschließlich neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten zu erfassen, ist unklar. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer keinen Studienbericht zur Routinedatenanalyse vor, sodass das methodische Vorgehen der Routinedatenanalyse nicht vollständig nachvollziehbar ist.</p> <p>Zusätzliche Unsicherheiten bestehen hinsichtlich des Anteilswertes für eine FLT3-Mutation, der sich nicht ausschließlich auf neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten bezieht. Die Übertragbarkeit dieses Anteilswertes auf inzidente Fallzahlen ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Anteilswerte für Patientinnen und Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, wurden unabhängig vom FLT3-Mutationsstatus ermittelt. Es ist unklar, ob sich diese Anteilswerte auf sowie eine ausschließlich FLT3-mutierte AML-Population übertragen lassen. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten, ob die berücksichtigten OPS-Codes die Gesamtheit der durchgeführten intensiven Chemotherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden. Dies</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>AMLSG-BiO-Register Patient*innen höheren Alters im Vergleich zu anderen bevölkerungsbasierten Krebsregistern unterrepräsentiert sind, ist jedoch auch dieser Anteil vom IQWiG in vergangenen Verfahren als tendenziell überschätzt eingestuft worden, so dass diese Studie aus Sicht von Daiichi Sankyo nicht herangezogen werden sollte (4).</p>	<p>führt zu weiteren Unsicherheiten hinsichtlich des ermittelten Anteilswerts für die Eignung für eine intensive Chemotherapie.</p> <p>Als Untergrenze wird die Patientenzahl aus der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin (Beschluss vom 05.04.2017) herangezogen. Durch die Verwendung der Untergrenze aus dem Erstbeschluss wird die Gesamtspanne der Patientenzahl vergrößert und den beschriebenen Unsicherheiten besser Rechnung getragen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Midostaurin (akute myeloische Leukämie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7119/2023-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Midostaurin_D-991.pdf. [Zugriff am: 21.02.2024].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Gilteritinib (rezidierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie mit FLT3-Mutation). Vom 14. Mai 2020, Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6563/2020-05-14_AM-RL-XII_Gilteritinib_D-503_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.02.2024].
3. Nagel G, Weber D, Fromm E, Erhardt S, Lübbert M, Fiedler W, Kindler T, Krauter J, Brossart P, Kündgen A, Salih HR, Westermann J, Wulf G, Hertenstein B, Wattad M, Götze K, Kraemer D, Heinicke T, Girschikofsky M, Derigs HG, Horst HA, Rudolph C, Heuser M, Göhring G, Teleanu V, Bullinger L, Thol F, Gaidzik VI, Paschka P, Döhner K, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSSG BiO), *Annals of hematology* 2017; 96: 1993–2003.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ivosidenib (akute myeloische Leukämie) Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6858/2023-07-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Ivosidenib_D-954.pdf. [Zugriff am: 21.02.2024].

5.3 Stellungnahme Servier Deutschland GmbH

Datum	29. Februar 2024
Stellungnahme zu	Midostaurin/Rydapt
Stellungnahme von	<i>Servier Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA bestimmt für Midostaurin (Rydapt) im Anwendungsgebiet „Erwachsene [Patienten] mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Rydapt-Monotherapie [zur Erhaltung]“ (European Commission, 2017) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Eine Induktionschemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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, 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 	<p><u>Induktionstherapie</u></p> <p>Konkret für Personen mit aktivierenden FLT3-Mutationen wird der Wirkstoff Midostaurin zusätzlich zu einer Standardinduktionstherapie bestehend aus Cytarabin und Daunorubicin entsprechend dem 7+3 Schema in der aktuellen Leitlinie des Alberta Health Services sowie in den schriftlichen Äußerungen der der AkdÄ als Standardtherapie empfohlen.</p> <p>Insgesamt geht aus der vorliegenden Leitlinienempfehlung und der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaft im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eindeutig hervor, dass die Induktionstherapie mit einer Midostaurin-Kombinationstherapie in der vorliegenden Indikation bei Vorliegen einer FLT3-Mutation den aktuellen Therapiestandard darstellt und Midostaurin in der aktuellen klinischen Versorgungssituation ein entsprechend hoher Stellenwert in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und FLT3-Mutation beigemessen wird.</p> <p>Allerdings ist gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.</p> <p>Hiervon ausgehend stellt eine Induktionstherapie mit Cytarabin in Kombination mit einem Anthracyclin eine geeignete Vergleichstherapie dar. Als Anthracyclin kommen unter Berücksichtigung der Evidenz und</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> ○ Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind) ○ Sorafenib (nur für Personen mit FLT-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) ○ beobachtendes Abwarten (nur für Personen ohne FLT-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) <p>unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2023b).</p> <p>Gemäß G-BA Verfahrensordnung muss die zVT „eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V)“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2024).</p> <p>Servier Deutschland vertritt die Auffassung, dass die vom G-BA festgelegte zVT nicht dem derzeit anerkannten medizinischen Standard für AML Patient mit einer FLT3-Mutation entsprechend der Deutschen Onkopedia Leitlinie (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2023), der Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) im Rahmen der Beteiligung von Fachgesellschaften zu Fragen der Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2023a) sowie der Europäischen ELN Leitlinie (Döhner et al., 2022) widerspiegelt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>des Zulassungsstatus die Wirkstoffe Daunorubicin, Idarubicin oder Mitoxantron infrage. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass eine dieser Kombinationstherapien regelhaft zu präferieren wäre. Somit stellen alle drei Kombinationen (Cytarabin + Daunorubicin, Cytarabin + Idarubicin oder Cytarabin + Mitoxantron) jeweils eine geeignete Vergleichstherapie dar.</p> <p>Das zugelassene Anwendungsgebiet von Midostaurin ist nicht auf die de novo AML eingeschränkt. Entsprechend sind von dem vorliegenden Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten umfasst, die eine therapiebedingte AML (t-AML) bzw. eine AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) in Verbindung mit einer FLT3-Mutation aufweisen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde von der Fachgesellschaft erläutert, dass auch die sekundäre AML im klinischen Versorgungskontext Genotyp-spezifisch behandelt wird, sodass bei Vorliegen einer FLT3-Mutation Midostaurin eingesetzt werden würde. Für die Patientengruppe mit AML-MRC bzw. t-AML wurde im August 2018 das Arzneimittel Vyxeos® zugelassen, welches eine liposomale Formulierung der Wirkstoffkombination aus Daunorubicin und Cytarabin enthält. Mit Beschluss des G-BA vom 22. März 2019 wurde in der Nutzenbewertung von Orphan-Drugs für Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber dem 7+3 Schema aus Daunorubicin und Cytarabin festgestellt. Für Personen mit FLT3-mutierter t-AML und AML-MRC wird Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) in der Induktionsphase als eine weitere geeignete Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren mit CD33-positiver de novo AML ist zudem der Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin zugelassen. Gemäß vorliegender Evidenz konnte in einer Metaanalyse ein</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der in aktuellen Leitlinien anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse sollte bei der Benennung der zVT durch den G-BA Berücksichtigung finden.</p>	<p>Überlebensvorteil durch die Hinzunahme von Gemtuzumab Ozogamicin zu einer intensiven Induktionstherapie bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem zytogenetischem Risiko gezeigt werden, während bei Personen mit hohem zytogenetischem Risiko kein Vorteil festgestellt wurde. Bei Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation besteht gemäß ELN-Klassifikation unter Berücksichtigung zytogenetischer und molekularer Aberrationen ein intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil. Mit G-BA Beschluss vom 21. Februar 2019 wurde für Gemtuzumab Ozogamicin ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Daunorubicin und Cytarabin festgestellt. Dabei zeigte sich in der pivotalen Studie ALFA-0701 keine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Hinzunahme von Gemtuzumab Ozogamicin zu Daunorubicin und Cytarabin. Unter Berücksichtigung der obigen Gesichtspunkte wird Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin für das vorliegende Anwendungsgebiet der AML mit FLT3-Mutation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Seit Ende Dezember 2023 ist Quizartinib in Kombination mit Cytarabin und einem Anthrazyklin für die Induktionstherapie von AML-Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-ITD Mutation zugelassen. Es handelt sich um eine neue Behandlungsoption, zu der in der vorliegenden Evidenz keine Therapieempfehlungen vorhanden sind. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird Quizartinib in Kombination mit Cytarabin und einem Anthrazyklin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p><u>Konsolidierungstherapie</u></p> <p>Für die Konsolidierungstherapie wird in der vorliegenden Leitlinie sowie in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ einhellig entweder eine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Chemotherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen. Die Therapieentscheidung sollte dabei anhand patientenindividueller Faktoren, insbesondere unter Einbeziehung der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten getroffen werden.</p> <p>Gemäß der vorliegenden Evidenz wird als Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-Mutation konkret der Einsatz von Midostaurin in Kombination mit hochdosiertem Cytarabin empfohlen. Auch aus der vorliegenden Leitlinienempfehlung und der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaft im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass die Kombinationstherapie mit Midostaurin für die Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation im Rahmen der Konsolidierung nach einer Midostaurin-haltigen Induktionstherapie in der aktuellen Versorgungssituation den Therapiestandard darstellt. Wie bereits oben ausgeführt, kann Midostaurin unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegenden Nutzenbewertung bestimmt werden.</p> <p>Dementsprechend kommt als Chemotherapie einerseits die Hochdosistherapie mit Cytarabin in Betracht, wobei für ältere Personen auch eine weniger intensivierte Cytarabin-Dosierung eine Behandlungsoption darstellt. Für Personen mit t-AML und AML-MRC wird, analog der obigen Ausführungen, der Einsatz von Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) empfohlen. Gemäß der Fachinformation von Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) müssen die Patientinnen und Patienten bereits im</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rahmen der Induktionschemotherapie mit Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) behandelt worden sein.</p> <p>Bei Personen mit günstiger Prognose wird die Chemotherapie der allogenen Stammzelltransplantation vorgezogen, da der Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation bei diesem Patientenkollektiv das therapiebedingte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko nicht überwiegt. Für Personen mit intermediärem Risiko stellen sowohl die Chemotherapie als auch die allogene Stammzelltransplantation eine mögliche Option dar. Bei der Therapieentscheidung sollte die potenziell erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv gegenüber der erhöhten behandlungsassoziierten Mortalität der allogenen Stammzelltransplantation abgewogen werden. Aufgrund des hohen Rückfallrisikos stellt die allogene Stammzelltransplantation gemäß Leitlinienempfehlungen für Personen mit ungünstiger Prognose die zu präferierende Therapieoption dar.</p> <p>Seit Ende Dezember 2023 ist Quizartinib in Kombination mit Cytarabin als Konsolidierungstherapie für AML-Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-ITD Mutation zugelassen. Es handelt sich um eine neue Behandlungsoption, zu der in der vorliegenden Evidenz keine Therapieempfehlungen vorhanden sind. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird Quizartinib in Kombination mit Cytarabin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtschau bestimmt der G-BA für den vorliegenden Beschluss eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)) und einer allogenen Stammzelltransplantation, in Abhängigkeit der Subform</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p><u>Erhaltungstherapie</u></p> <p>Auf Basis der Äußerungen der Fachgesellschaft bzw. der AkdÄ zu dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren bzw. zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird für Personen mit AML und FLT3-Mutation, die sich in erster Remission befinden, die Durchführung einer Erhaltungstherapie im Anschluss an die Konsolidierungstherapie empfohlen. Die Auswahl des in der Erhaltungstherapie eingesetzten Wirkstoffes soll unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus erfolgen.</p> <p>Für die Erhaltungstherapie nach einer Chemotherapie stehen entsprechend ihres Zulassungsstatus die Wirkstoffe Midostaurin und orales Azacitidin zur Verfügung. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass einer dieser Wirkstoffe konkret im Anwendungsgebiet der FLT3-mutierten AML bevorzugt empfohlen wird.</p> <p>Wie bereits oben ausgeführt, kann Midostaurin unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegenden Nutzenbewertung bestimmt werden.</p> <p>Orales Azacitidin ist als Erhaltungstherapie für Personen, die eine komplette Remission oder eine komplette Remission mit unvollständiger Regeneration des Blutbildes nach einer Induktionstherapie mit oder ohne Konsolidierungstherapie erreicht haben und die nicht für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen geeignet sind, einschließlich derer, die sich dagegen entschieden haben, zugelassen. In der zulassungsrelevanten Studie CC-486-AML-001 konnte für Personen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko ein Überlebensvorteil gezeigt werden. Dieser Vorteil bestand auch für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten, deren AML eine FLT3-Mutation aufwies.</p> <p>Gemäß vorliegender Evidenz bietet eine Erhaltungstherapie im Anschluss an eine Transplantation Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens. Für die Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Erhaltungstherapie der AML nach einer Stammzelltransplantation nicht zugelassen.</p> <p>Im Rahmen von zwei randomisierten kontrollierten Studien zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, konnte durch eine Erhaltungstherapie mit Sorafenib gegenüber beobachtendem Abwarten das Risiko für Rezidiv oder Tod signifikant reduziert und das Gesamtüberleben verlängert werden. ,</p> <p>Entsprechend der vorliegenden Evidenz kommt Sorafenib zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, infrage. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 18. August 2022 beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Sorafenib in der Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation zur</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung von Erwachsenen mit AML und einer FLT3-ITD-Mutation zu beauftragen.</p> <p>Bei der abgrenzbaren Gruppe der Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD-Mutation nach allogener Stammzelltransplantation in der Konsolidierung ist der Einsatz von Sorafenib als nicht zugelassene Therapieoption in der Erhaltungstherapie medizinisch notwendig.</p> <p>Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Sorafenib in Abwesenheit anderer zugelassener Arzneimittel konkret für die Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der Konsolidierungstherapie eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben und die keine FLT3-ITD-Mutation aufweisen, trifft keine der oben genannten Empfehlungen zu. Für Patientinnen und Patienten ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation erachtet der G-BA daher beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Erhaltungstherapie.</p> <p>Seit Ende Dezember 2023 ist Quizartinib als Erhaltungstherapie für AML-Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-ITD Mutation zugelassen. Es handelt sich um eine neue Behandlungsoption, zu der in der</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegenden Evidenz keine Therapieempfehlungen vorhanden sind. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird Quizartinib nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Zusammenfassend bestimmt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erhaltungstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Azacitidin, Sorafenib und beobachtendem Abwarten unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Quellenverzeichnis

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2023) "Onkopedia Leitlinie Akute Myeloische Leukämie (AML)" [Online]. Verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html#ID0ESMBG>.
- Döhner, H., Wei, A. H., Appelbaum, F. R., Craddock, C., DiNardo, C. D., Dombret, H., Ebert, B. L., Fenaux, P., Godley, L. A., Hasserjian, R. P., Larson, R. A., Levine, R. L., Miyazaki, Y., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G., Röllig, C., Sierra, J., Stein, E. M., Tallman, M. S., Tien, H.-F., Wang, J., Wierzbowska, A. & Löwenberg, B. (2022) "Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN", *Blood*, No. 12, S. 1345–1377.
- European Commission (2017) "INN Midostaurin: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS" [Online]. Verfügbar unter https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138684/anx_138684_de.pdf.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2023a) "Informationen-zVT Midostaurin: D-991" [Online]. Verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7118/2023-11-15_Informationen-zVT_Midostaurin_D-991.pdf.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2023b) *Zweckmäßige Vergleichstherapie Midostaurin* [Online]. Verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1008/#zweckmaessige-vergleichstherapie>.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2024) "Verfahrensordnung" [Online]. Verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf.

5.4 Stellungnahme Astellas Pharma GmbH

Datum	07.03.2024
Stellungnahme zu	Midostaurin/Rydapt
Stellungnahme von	<i>Astellas Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Astellas Pharma GmbH nimmt Stellung zu der am 15. Februar 2024 im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Midostaurin für die Behandlung von 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.</p> <p>Astellas ist Zulassungsinhaber von Gilteritinib (Xospata), was im folgenden Anwendungsgebiet zugelassen ist:</p> <ul style="list-style-type: none">- als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17 ff	<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Gemäß der am 15.02.2024 auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichten Nutzenbewertung vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen des Wirkstoffs Midostaurin (Rydapt) wurde nach Einreichen des Dossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vom G-BA geändert und insbesondere die Erhaltungstherapie wie folgt konkretisiert:</p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Midostaurin in Kombination mit einer Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion gefolgt von Midostaurin in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung gefolgt von einer Midostaurin-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen in kompletter Remission:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Eine Induktionschemotherapie:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin oder Idarubicin oder Mitoxantron oder</i> ○ <i>Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) [nur für Personen mit therapiebedingter AML (t-AML) oder</i> 	

Stellungnehmer: Astellas Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC)]</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>gefolgt von einer Konsolidierungstherapie: Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten.</i> • <i>gefolgt von einer Erhaltungstherapie:</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>l. Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)</i> ○ <i>Sorafenib (nur für Personen mit FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation)</i> ○ <i>beobachtendes Abwarten (nur für Personen ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation)</i> <p><i>unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus.</i></p> <p>Anmerkung:</p>	<p>Auf Basis der Äußerungen der Fachgesellschaft bzw. der AkdÄ zu dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren bzw. zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird für Personen mit AML und FLT3-Mutation, die sich in erster Remission befinden, die Durchführung einer Erhaltungstherapie im Anschluss an die Konsolidierungstherapie empfohlen. Die Auswahl des in der Erhaltungstherapie eingesetzten Wirkstoffes soll unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus erfolgen.</p> <p>Für die Erhaltungstherapie nach einer Chemotherapie stehen entsprechend ihres Zulassungsstatus die Wirkstoffe Midostaurin und orales Azacitidin zur Verfügung. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass einer dieser Wirkstoffe konkret im Anwendungsgebiet der FLT3-mutierten AML bevorzugt empfohlen wird.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Anpassung der zVT im Hinblick auf die Konkretisierung der Erhaltungstherapie ist aus Sicht von Astellas aus mehreren Gründen nicht sachgerecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind) <p>Die Gabe von Midostaurin als Erhaltungstherapie nach einer allogenen Stammzelltransplantation (HSCT) ist nicht Bestandteil des zugelassenen Anwendungsgebiets von Midostaurin (Rydapt) [1]. Dementsprechend ist eine allogene HSCT nicht Teil der Studienintervention der Zulassungsstudie RATIFY [2]. Folglich ist die Bildung einer Patientengruppe in Bezug auf die Eignung für eine HSCT und die darauf basierende Ableitung einer zVT nicht sachgerecht. Unabhängig davon ist die (Nicht-)durchführung einer HSCT nicht nur abhängig von der medizinischen Eignung, sondern auch bedingt durch die Patientenpräferenz oder logistische Gegebenheiten, wie der Verfügbarkeit geeigneter Spender.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sorafenib (nur für Personen mit FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) 	<p>Orales Azacitidin ist als Erhaltungstherapie für Personen, die eine komplette Remission oder eine komplette Remission mit unvollständiger Regeneration des Blutbildes nach einer Induktionstherapie mit oder ohne Konsolidierungstherapie erreicht haben und die nicht für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen geeignet sind, einschließlich derer, die sich dagegen entschieden haben, zugelassen. In der zulassungsrelevanten Studie CC-486-AML-001 konnte für Personen mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko ein Überlebensvorteil gezeigt werden. Dieser Vorteil bestand auch für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten, deren AML eine FLT3-Mutation aufwies.</p> <p>Gemäß vorliegender Evidenz bietet eine Erhaltungstherapie im Anschluss an eine Transplantation Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens. Für die Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Erhaltungstherapie der AML nach einer Stammzelltransplantation nicht zugelassen.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Zulassung von Sorafenib (Nexavar) umfasst die Behandlung des Leberzellkarzinoms¹, des Nierenzellkarzinoms² und des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms³ [3]. Für die Erhaltungstherapie nach einer HSCT bei Patienten mit AML mit FLT3-ITD Mutation in erster kompletter Remission (CR1) ist Sorafenib dagegen nicht zugelassen. Entsprechend des ersten Kriteriums gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO zur Bestimmung der zVT („sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben“) kann Sorafenib somit nicht als zVT in Frage kommen.</p> <p>Hinzu kommt, dass die Zulassung von Midostaurin die Erhaltungstherapie nach einer allogenen Stammzelltransplantation in erster kompletter Remission (CR1) nicht umfasst und eine Vergleichstherapie in diesem Setting daher nicht vonnöten ist [1].</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ beobachtendes Abwarten (nur für Personen ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) 	<p>Im Rahmen von zwei randomisierten kontrollierten Studien zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, konnte durch eine Erhaltungstherapie mit Sorafenib gegenüber beobachtendem Abwarten das Risiko für Rezidiv oder Tod signifikant reduziert und das Gesamtüberleben verlängert werden. ,</p> <p>Entsprechend der vorliegenden Evidenz kommt Sorafenib zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, infrage. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 18. August 2022 beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Sorafenib in der Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation zur</p>

1 Nexavar ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms

2 Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind

3 Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist

Stellungnehmer: Astellas Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Ergänzung zur bereits aufgeführten Feststellung, dass eine allogene HSCT mit anschließender Erhaltungstherapie von der Indikation von Midostaurin nicht abgedeckt wird [1], sollte nicht nur Patienten ohne eine FLT3-ITD-Mutation, sondern allen Patienten, die Option eingeräumt werden, beobachtendes Abwarten anstelle einer medikamentösen Erhaltungstherapie nach einer allogenen HSCT zu wählen. Somit sollte die Einschränkung „nur für Personen ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation“ beim beobachtenden Abwarten entfallen.</p> <p>Die genannten Aspekte legen dar, dass jede einzelne der Konkretisierungen der Erhaltungstherapie bereits nicht sachgerecht ist. Daraus folgernd ist auch das Vorgehen, die Erhaltungstherapie zu konkretisieren und nicht die ursprünglich festgelegte zVT beizubehalten, zu kritisieren.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>Behandlung von Erwachsenen mit AML und einer FLT3-ITD-Mutation zu beauftragen.</p> <p>Bei der abgrenzbaren Gruppe der Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD-Mutation nach allogener Stammzelltransplantation in der Konsolidierung ist der Einsatz von Sorafenib als nicht zugelassene Therapieoption in der Erhaltungstherapie medizinisch notwendig.</p> <p>Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Sorafenib in Abwesenheit anderer zugelassener Arzneimittel konkret für die Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der Konsolidierungstherapie eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben und die keine FLT3-ITD-Mutation aufweisen, trifft keine der oben genannten Empfehlungen zu. Für Patientinnen und Patienten ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Astellas Pharma GmbH ist aus den genannten Gründen der Ansicht, dass die Konkretisierung der Erhaltungstherapie nicht sachgerecht ist und fordert daher, die ursprünglich vom G-BA in Bezug auf die Erhaltungstherapie festgelegte zVT</p> <p><i>„Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus.“</i></p> <p>für die vorliegende Nutzenbewertung beizubehalten.</p>	<p>Stammzelltransplantation erachtet der G-BA daher beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Erhaltungstherapie.</p> <p>Zusammenfassend bestimmt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erhaltungstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Azacitidin, Sorafenib und beobachtendem Abwarten unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus.</p>

Literaturverzeichnis

[1] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln. Stand: Juni 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021748/Rydapt%C2%AE%2025%20mg%20Weichkapseln>, aufgerufen am 06.03.2024

[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>. Aufgerufen am 06.03.2024

[3] Bayer Vital GmbH. Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009821/Nexavar%C2%AE%20200%20mg%20Filmtablette>, aufgerufen am 06.03.2024

5.5 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	07. März. 2024
Stellungnahme zu	Midostaurin/Rydapt im Anwendungsgebiet akute myeloische Leukämie Vorgangsnummer: 2023-11-15-D-991
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Seite I.7	<p>Anmerkung: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><u>Anwendungsgebiet</u></p> <p>Anlage I 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> <p>Der G-BA bestimmt für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Induktionstherapie: <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: eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von 	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin [liposomale Formulierung]) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten</p> <p>- gefolgt von einer Erhaltungstherapie: eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <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) <p>unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus.</p> <p>BMS weist darauf hin, dass sich die Auswahl von Azacitidin im Rahmen einer Erhaltungstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Zulassungsstatus auf <u>orales</u> Azacitidin (Onureg®) beschränken sollte: „Onureg ist indiziert für die</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine komplette Remission (complete remission, CR) oder eine komplette Remission mit unvollständiger Regeneration des Blutbildes (complete remission with incomplete blood count recovery, CRi) nach einer Induktionstherapie mit oder ohne Konsolidierungstherapie erreicht haben und die nicht für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) geeignet sind, einschließlich derer, die sich dagegen entschieden haben.“</i></p> <p>Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg Azacitidin einmal täglich oral. Jeder Wiederholungszyklus besteht aus einem Behandlungszeitraum von 14 Tagen, gefolgt von einem behandlungsfreien Zeitraum von 14 Tagen (28-tägiger Behandlungszyklus). Weiterhin sollte die Behandlung mit oralem Azacitidin fortgesetzt werden, solange nicht mehr als 15 % Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark beobachtet werden oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt (siehe Hinweise zur Modifizierung des Einnahmeplans bei einem Rezidiv) [1].</p> <p>Dieser Sachverhalt sollte in der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie klargelegt und berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Midostaurin § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Onureg® 200mg / 300mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

5.6 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.03.2024
Stellungnahme zu	Midostaurin (Rydapt)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Februar 2024 eine Nutzenbewertung zu Midostaurin (Rydapt) von Novartis Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Midostaurin ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener 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. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Eine Induktionschemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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)] <p>gefolgt von einer Konsolidierungstherapie: Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten.</p> <p>gefolgt von einer Erhaltungstherapie:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none">• Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)• Sorafenib (nur für Personen mit FLT-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation)• beobachtendes Abwarten (nur für Personen ohne FLT-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) <p>unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus.</p> <p>Der IQWiG Bewertung ist zudem zu entnehmen, dass der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie 2 Wochen nach Einreichung des Dossiers durch den pU (14.11.2023) am 28.11.2023 angepasst hat: <i>„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.“</i></p> <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt worden seien. Dies wird damit begründet, dass unter anderem die zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien nicht umgesetzt</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurde. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen und verweist vor allem auf den kurativen Behandlungseffekt.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Fragestellung der Nutzenbewertung ist rein theoretisch und blendet die Versorgungsrealität aus</p> <p>Festzustellen ist, dass das Ausmaß des Zusatznutzens für Midostaurin vom G-BA in der ersten Nutzenbewertung mit beträchtlichen basierend auf der RATIFY Studie bewertet wurde. Zugleich ist zwingend zu berücksichtigen, dass Midostaurin inzwischen längst als Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet gilt und als unverzichtbarer Bestandteil die therapeutische Gesamtstrategie aus Induktion, Konsolidierung und Erhaltung als Behandlungsalgorithmus definiert.</p> <p>Die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung folgt dem formalen Grund einer Herabsenkung der Orphan Drug Schwelle auf 30 Mio. EUR und der daraus resultierenden Neubewertung rund 6 Jahre nach Marktzulassung. Die vom G-BA hierfür festgelegte zVT spiegelt dabei nicht den realen Versorgungsalltag wieder und stellt, stellt keine sinnvolle Fragestellung auf und wirkt als ein rein theoretisches Konstrukt. Durch die Ausblendung der Rolle von Midostaurin im Behandlungsalgorithmus und der formalen Vorgehensweise wird die Nutzenbewertung ad absurdum geführt.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Midostaurin § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Midostaurin § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.7 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Datum	7. März 2024
Stellungnahme zu	Midostaurin (Ridapt®)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese erneute Nutzenbewertung von Midostaurin bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) wird nach Überschreiten der gesetzlich festgesetzten Umsatzschwelle von 30 Mio € durchgeführt. Midostaurin ist zugelassen zur Therapie von erwachsenen Patientinnen und Pat. (Pat.) mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen. Midostaurin wird in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission eingesetzt. Midostaurin (Rydapt®) ist ein Multikinase-Inhibitor. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Midostaurin</p> <table border="1" data-bbox="165 879 1361 1378"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td> <u>Induktionstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin <i>oder</i> • Idarubicin <i>oder</i> • Mitoxantron <i>oder</i> • Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) (bei t-AML oder AML-MRC) <u>Konsolidierungstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabin <i>oder</i> • Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) und </td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	<u>Induktionstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin <i>oder</i> • Idarubicin <i>oder</i> • Mitoxantron <i>oder</i> • Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) (bei t-AML oder AML-MRC) <u>Konsolidierungstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabin <i>oder</i> • Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) und 	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-					
Subgruppe			ZVT	pU		IQWiG															
	Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																
-	<u>Induktionstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin <i>oder</i> • Idarubicin <i>oder</i> • Mitoxantron <i>oder</i> • Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) (bei t-AML oder AML-MRC) <u>Konsolidierungstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabin <i>oder</i> • Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) und 	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-																

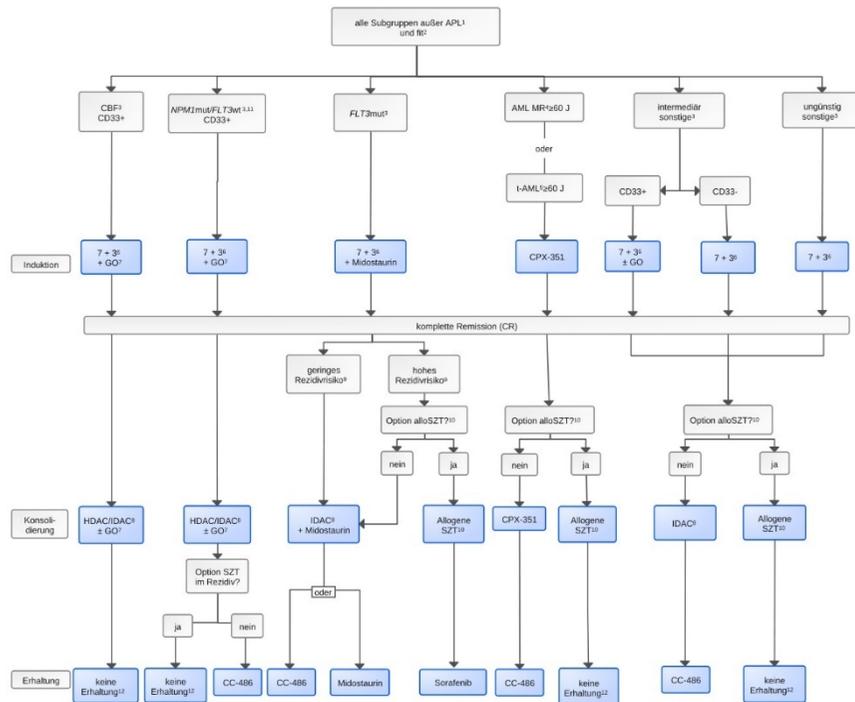
Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • allogene Stammzelltransplantation <u>Erhaltungstherapie</u> • Azacitidin (wenn nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet) • Sorafenib (FLT3-ITD-Mutation nach allogener Stammzelltransplantation) • beobachtendes Abwarten (Personen ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) 				
<p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die vom G-BA festgelegte ZVT enthält Arzneimittel- und Arzneimittelkombination, die bei anderen Formen der AML als bei Pat. mit FLT3mut empfohlen und eingesetzt werden. Hier sind eine Korrektur und Neubewertung erforderlich. • Basis der frühen Nutzenbewertung von Midostaurin bei der AML ist RATIFY, eine multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie bei Patienten im Alter zwischen 18-59 Jahren mit Nachweis einer FLT3-Mutation. Ergänzt wird das Dossier durch einen indirekten Vergleich mit Daten der Studie AMLSG 16-10 bei Pat. zwischen 18 und 70 Jahren versus einer historischen Kontrolle. • In RATIFY führte Midostaurin in Kombination mit Cytarabin/Daunorubicin in der Induktionstherapie, in Kombination mit Hochdosis-Cytarabin in der Konsolidierung und als Einzelsubstanz in einer einjährigen Erhaltungstherapie gegenüber Placebo zu einer 					

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verlängerung der medianen Überlebenszeit und vor allem Steigerung der Überlebensrate nach 10 Jahren. Die Daten werden durch die Studie AMLSG 16-10 bestätigt.</p> <ul style="list-style-type: none">• Fast alle schweren Nebenwirkungen von Midostaurin sind auf die intensive Chemotherapie zurückzuführen, spezifisch ist eine höhere Rate von kutanen Nebenwirkungen und Anämie. Bei der Anwendung sind mögliche Arzneimittelinteraktion zu beachten. <p>Midostaurin gehört zum Standard der Therapie bei Pat. mit FLT3-Mutationen. Daten zum Vergleich von Midostaurin gegenüber oralem Azacitidin in der Erhaltungstherapie liegen nicht vor.</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach den WHO-/ICC-Klassifikationen anhand zytomorphologischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika. Therapieentscheidungen werden nach Krankheitsbiologie, Komorbidität und den Therapiezielen der einzelnen Patientinnen und Patienten (Pat.) ausgerichtet. Der Therapieanspruch ist bei jüngeren und bei älteren fitten Pat. kurativ [1 - 4].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Prognose der AML hat sich seit den 70er Jahren stetig verbessert. Den stärksten Einfluss auf die Prognose haben Alter und molekulare bzw. zytogenetische Veränderungen. Ein aktueller Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [3].</p> <p>Abbildung 1: Therapie der akuten myeloischen Leukämie</p>	

Therapie - Algorithmus für die initiale Entscheidung bei Erstdiagnose



Legende:

■ kurative intendierte Therapie;

¹ APL – Akute Promyelozytäre Leukämie ausgeschlossen

² fit für intensive Therapie, Orientierung am ECOG Status und Komorbidität

³ siehe **Tabelle 5** [30]

⁴ AML MR: nach Wegfall der AML-MRC-Subgruppe in den Revisionen der AML-Definitionen von WHO und ICC entspricht die Indikationsgruppe für CPX-351 bei Myelodysplasia-assoziiierter AML größtenteils der Entität „AML Myelodysplasia-assoziiert (AML-MR)“ nach WHO 2022 bzw. den Entitäten „AML mit Myelodysplasia-assoziierten Genmutationen“, „AML mit Myelodysplasia-assoziierten zytogenetischen Veränderungen“ sowie „AML mit Progression aus MDS oder MDS/MPN“ nach ICC 2022

Retrospektive Analysen deuten auf eine Wirksamkeit von CPX-351 auch bei Pat. <60 Jahre hin, eine Überlegenheit ist bislang prospektiv nicht gezeigt worden

⁵ t-AML – Therapie-assoziierte AML

⁶ 7+3 – Therapieschema mit Ara-C an 7 Tagen, Daunorubicin an 3 Tagen

⁷ GO – Gemtuzumab Ozogamicin nicht empfohlen bei Pat. >70 Jahre

⁸ HDAC – hochdosiertes Ara-C; IDAC – intermediär dosiertes Ara-C;

⁹ geringes Rezidivrisiko: FLT3-ITDlow + NPM1mut ohne relevante MRD (messbare Resterkrankung, measurable residual disease) oder FLT3-TKD + NPM1mut ohne relevante MRD. Hohes Rezidivrisiko: FLT3-ITDlow+NPM1mut mit relevanter MRD oder FLT3-TKD+NPM1mut mit relevanter MRD oder FLT3-ITDhigh+NPM1mut oder FLT3-TKD+NPM1wt

¹⁰ allo SZT – allogene Stammzelltransplantation

¹¹ diese Empfehlung schließt bZIP inframe CEBPA-mutierte Pat. ein

¹² nach Möglichkeit MRD-Monitoring

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Standardtherapie bei jüngeren und fitten Pat. mit aktivierenden FLT3-Mutationen ist die Kombination einer konventionellen Induktionstherapie mit Midostaurin, in der Konsolidierung wird Midostaurin fortgeführt. Für die Erhaltungstherapie stehen Midostaurin oder orales Azacitidin (CC-486) zur Verfügung. Für Pat. mit FLT3-ITD-Mutation, die allogent Stammzelltransplantiert werden, wird nachfolgend eine Erhaltungstherapie mit Sorafenib empfohlen. Das Verfahren zum ‚regulären‘ Off-Label-Use von Sorafenib wurde vom G-BA eröffnet und wird derzeit von der Expertengruppe Off-Label beim BfArM bearbeitet.</p> <p>Midostaurin ist ein Multikinase-Inhibitor, der auch FLT3 hemmt. Es ist ein semisynthetisches Derivat von Staurosporin, einem Alkaloid aus <i>Streptomyces staurosporeus</i>. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken Inhibitoren von CYP3A4 (z.B. Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Ritonavir oder Clarithromycin) soll wegen der Gefahr von Midostaurin-Spiegelerhöhungen auf Toxizitäten insbesondere bei Pat. im Alter >60 Jahre verstärkt geachtet werden [5]. Starke CYP3A4-Induktoren sollen wegen der Spiegelabsenkung von Midostaurin nicht gleichzeitig gegeben werden.</p> <p>Studiendaten zu Midostaurin sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Midostaurin bei der Akuten Myeloischen Leukämie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>CR²</th> <th>EFÜ³</th> <th>ÜLZ⁴</th> <th>ÜLR⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RATIFY Erstlinie, 18-59 Jahre [6, 7]</td> <td>Placebo</td> <td>Midostaurin</td> <td>71 7</td> <td>54 vs 59⁷ n. s. ⁶</td> <td>3,0 vs 8,3 0,793 p = 0,0065</td> <td>25,6 vs 67,7</td> <td>0,39 vs 0,44⁹ 0,820⁸ p = 0,0489</td> </tr> <tr> <td>AMLSG 16-10</td> <td>Historischer</td> <td>Midostaurin</td> <td>85</td> <td>64,66 vs 74,9</td> <td>5,3 vs 13,6</td> <td>13,2 vs 36,2</td> <td>0,29 vs 0,44¹⁰</td> </tr> </tbody> </table>	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR ²	EFÜ ³	ÜLZ ⁴	ÜLR ⁵	RATIFY Erstlinie, 18-59 Jahre [6, 7]	Placebo	Midostaurin	71 7	54 vs 59 ⁷ n. s. ⁶	3,0 vs 8,3 0,793 p = 0,0065	25,6 vs 67,7	0,39 vs 0,44 ⁹ 0,820 ⁸ p = 0,0489	AMLSG 16-10	Historischer	Midostaurin	85	64,66 vs 74,9	5,3 vs 13,6	13,2 vs 36,2	0,29 vs 0,44 ¹⁰	
Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR ²	EFÜ ³	ÜLZ ⁴	ÜLR ⁵																		
RATIFY Erstlinie, 18-59 Jahre [6, 7]	Placebo	Midostaurin	71 7	54 vs 59 ⁷ n. s. ⁶	3,0 vs 8,3 0,793 p = 0,0065	25,6 vs 67,7	0,39 vs 0,44 ⁹ 0,820 ⁸ p = 0,0489																		
AMLSG 16-10	Historischer	Midostaurin	85	64,66 vs 74,9	5,3 vs 13,6	13,2 vs 36,2	0,29 vs 0,44 ¹⁰																		

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Erstlinie, 18 – 70 Jahre [8]	Vergleich		5		0,55	0,57 ⁸		
				p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001		
<p>¹ N – Anzahl Patienten; ² CR/CRi – Rate kompletter Remissionen, in AML SG 16-10 plus Rate kompletter Remissionen ohne vollständige hämatologische Regeneration; ³ EFÜ – ereignisfreies Überleben, in Monaten; ⁴ ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ ÜLR – ereignisfreie Überlebensrate, in %; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁹ ÜLR – nach 10 Jahren; ¹⁰ ÜLR – nach 5 Jahren, in %;</p> <p>Midostaurin wurde von der FDA im April 2017, von der EMA im September 2017 zugelassen.</p>							Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Midostaurin</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Induktionschemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin <i>oder</i> Idarubicin <i>oder</i> Mitoxantron <i>oder</i> ○ Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) (nur für Personen mit therapiebedingter AML (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC)) <p>Anmerkung: In den Leitlinien (und in der Versorgung) werden Pat. mit FLT3-Mutationen und Pat. mit t-AML/AML-MRC als distinkte Entitäten behandelt. Die Leitlinien-Empfehlungen zum Einsatz von Midostaurin beschränken sich auf Pat. mit de novo AM. Entsprechend entfällt Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) als ZVT.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konsolidierungstherapie: Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin (liposomale 	<p>Das zugelassene Anwendungsgebiet von Midostaurin ist nicht auf die de novo AML eingeschränkt. Entsprechend sind von dem vorliegenden Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten umfasst, die eine therapiebedingte AML (t-AML) bzw. eine AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) in Verbindung mit einer FLT3-Mutation aufweisen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde von der Fachgesellschaft erläutert, dass auch die sekundäre AML im klinischen Versorgungskontext Genotypspezifisch behandelt wird, sodass bei Vorliegen einer FLT3-Mutation Midostaurin eingesetzt werden würde. Für die Patientengruppe mit AML-MRC bzw. t-AML wurde im August 2018 das Arzneimittel Vyxeos® zugelassen, welches eine liposomale Formulierung der Wirkstoffkombination aus Daunorubicin und Cytarabin enthält. Mit Beschluss des G-BA vom 22. März 2019 wurde in der Nutzenbewertung von Orphan-Drugs für</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Formulierung)) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten.</p> <p>Anmerkung: Auch diese ZVT umfasst AML-Entitäten über die FLT3-Mutationen hinaus, einschl. tAML und AML-MRC. Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) gehört auch in der Konsolidierung nicht in die ZVT von Pat. mit de novo AML.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhaltungstherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind) ○ 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) <p>Anmerkung: Die Auflistung von beobachtendem Abwarten bei Personen ohne FLT3-ITD-Mutationen passt hier nicht hinein, da Midostaurin nur für Pat. mit FLT3-Mutationen zugelassen ist. Die Aufnahme von Sorafenib nach allogener SZT ist korrekt, allerdings ist das formale Verfahren von G-BA und BfArM zur Anerkennung des Off-Label-Use noch nicht abgeschlossen.</p>	<p>Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber dem 7+3 Schema aus Daunorubicin und Cytarabin festgestellt. Für Personen mit FLT3-mutierter t-AML und AML-MRC wird Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) in der Induktionsphase als eine weitere geeignete Vergleichstherapie erachtet.</p> <p><u>Konsolidierungstherapie</u></p> <p>Für die Konsolidierungstherapie wird in der vorliegenden Leitlinie sowie in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ einhellig entweder eine Chemotherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen. Die Therapieentscheidung sollte dabei anhand patientenindividueller Faktoren, insbesondere unter Einbeziehung der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten getroffen werden.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gemäß der vorliegenden Evidenz wird als Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-Mutation konkret der Einsatz von Midostaurin in Kombination mit hochdosiertem Cytarabin empfohlen. Auch aus der vorliegenden Leitlinienempfehlung und der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaft im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass die Kombinationstherapie mit Midostaurin für die Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation im Rahmen der Konsolidierung nach einer Midostaurin-haltigen Induktionstherapie in der aktuellen Versorgungssituation den Therapiestandard darstellt. Wie bereits oben ausgeführt, kann Midostaurin unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegenden Nutzenbewertung bestimmt werden.</p> <p>Dementsprechend kommt als Chemotherapie einerseits die Hochdosistherapie mit Cytarabin in Betracht, wobei für ältere Personen auch eine</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>weniger intensivierte Cytarabin-Dosierung eine Behandlungsoption darstellt. Für Personen mit t-AML und AML-MRC wird, analog der obigen Ausführungen, der Einsatz von Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) empfohlen. Gemäß der Fachinformation von Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) müssen die Patientinnen und Patienten bereits im Rahmen der Induktionschemotherapie mit Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) behandelt worden sein.</p> <p><u>Erhaltungstherapie</u></p> <p>Auf Basis der Äußerungen der Fachgesellschaft bzw. der AkdÄ zu dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren bzw. zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird für Personen mit AML und FLT3-Mutation, die sich in erster Remission befinden, die Durchführung einer Erhaltungstherapie im Anschluss an die Konsolidierungstherapie empfohlen. Die Auswahl des in der Erhaltungstherapie eingesetzten</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Wirkstoffes soll unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus erfolgen.</p> <p>Für die Erhaltungstherapie nach einer Chemotherapie stehen entsprechend ihres Zulassungsstatus die Wirkstoffe Midostaurin und orales Azacitidin zur Verfügung. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass einer dieser Wirkstoffe konkret im Anwendungsgebiet der FLT3-mutierten AML bevorzugt empfohlen wird.</p> <p>Wie bereits oben ausgeführt, kann Midostaurin unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegenden Nutzenbewertung bestimmt werden.</p> <p>Orales Azacitidin ist als Erhaltungstherapie für Personen, die eine komplette Remission oder eine komplette Remission mit unvollständiger Regeneration des Blutbildes nach einer Induktionstherapie mit oder ohne Konsolidierungstherapie erreicht haben und die nicht für eine Transplantation hämatopoetischer</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Stammzellen geeignet sind, einschließlich derer, die sich dagegen entschieden haben, zugelassen. In der zulassungsrelevanten Studie CC-486-AML-001 konnte für Personen mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko ein Überlebensvorteil gezeigt werden. Dieser Vorteil bestand auch für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten, deren AML eine FLT3-Mutation aufwies.</p> <p>Gemäß vorliegender Evidenz bietet eine Erhaltungstherapie im Anschluss an eine Transplantation Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens. Für die Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Erhaltungstherapie der AML nach einer Stammzelltransplantation nicht zugelassen.</p> <p>Im Rahmen von zwei randomisierten kontrollierten Studien zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, konnte durch eine Erhaltungstherapie mit Sorafenib gegenüber beobachtendem Abwarten das Risiko für Rezidiv oder Tod signifikant reduziert und das Gesamtüberleben verlängert werden. ,</p> <p>Entsprechend der vorliegenden Evidenz kommt Sorafenib zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, infrage. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 18. August 2022 beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Sorafenib in der Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation zur Behandlung von Erwachsenen mit AML und einer FLT3-ITD-Mutation zu beauftragen.</p> <p>Bei der abgrenzbaren Gruppe der Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD-Mutation nach allogener</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Stammzelltransplantation in der Konsolidierung ist der Einsatz von Sorafenib als nicht zugelassene Therapieoption in der Erhaltungstherapie medizinisch notwendig.</p> <p>Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Sorafenib in Abwesenheit anderer zugelassener Arzneimittel konkret für die Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der Konsolidierungstherapie eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben und die keine FLT3-ITD-Mutation aufweisen, trifft keine der oben genannten Empfehlungen zu. Für Patientinnen</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und Patienten ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation erachtet der G-BA daher beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Erhaltungstherapie.</p> <p>Seit Ende Dezember 2023 ist Quizartinib als Erhaltungstherapie für AML-Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-ITD Mutation zugelassen. Es handelt sich um eine neue Behandlungsoption, zu der in der vorliegenden Evidenz keine Therapieempfehlungen vorhanden sind. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird Quizartinib nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Zusammenfassend bestimmt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erhaltungstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Azacitidin, Sorafenib und beobachtendem Abwarten unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist RATIFY, eine internationale, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Für die Studie wurden 3.277 erwachsene Pat. im Alter <60 Jahre auf das Vorhandensein von FLT3 Mutationen genetisch gescreent, 717 wurden randomisiert. Deutsche Zentren waren an RATIFY beteiligt. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 7/2008 und 4/2015. Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].</p> <p>Darüber hinaus enthält das Dossier Daten der Studie AMLSG 16-10. In diese einarmige Studie wurden 440 erwachsene Pat. mit FLT3-Mutationen im Alter bis zu 70 Jahre aufgenommen. In diese Studie wurden auch Pat. mit t-AML (n=19) und mit sekundärer AML (n=31) aufgenommen. Zum Vergleich wurde Daten aus einer historischen Kohorte der Studiengruppe herangezogen. Auch diese Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].</p>	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens von Midostaurin legt der pharmazeutische Unternehmer die Studiendaten der Studien RATIFY, A2220 und AMLSG 16-10 vor.</p> <p>[...]</p> <p>Die Studien A2220 und AMLSG 16-10 sowie der mit der Studie AMLSG 16-10 Studie vorgelegten indirekten Vergleiche sind für die Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der nicht zulassungskonformen Anwendung von Midostaurin nicht geeignet.</p> <p>In Bezug auf die Erhaltungstherapie ist die vorliegende zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie RATIFY nicht umgesetzt. Die Studiendaten der Studie RATIFY erlauben somit keine Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>In der ersten Nutzenbewertung zu Midostaurin in dieser Indikation wurde in RATIFY eine Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit von 48 Monaten präsentiert. Dieser enorme Effekt war vor allem rechnerisch durch die Separation der Überlebenskurven beim Median von 50% erklärt. Von klinischer Relevanz ist insbesondere die höhere Rate von Langzeitüberlebenden. Diese liegt auch in der Langzeitanalyse signifikant oberhalb der Placebo-Gruppe.</p>	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben</p> <p>Das ereignisfreie Überleben bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch Tod z. B. aufgrund von Komplikationen mit in die Berechnung mit ein. Midostaurin führt auch in der Langzeitanalyse zu einer signifikanten Verbesserung des ereignisfreien Überlebens.</p>	
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Rate kompletter Remissionen lag in RATIFY im Midostaurin-Arm etwas, aber nicht statistisch signifikant höher als im Kontroll-Arm. Im historischen Vergleich der AMLSG 16-10-Daten war die Rate kompletter Remission einschl. der Pat. mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) unter Midostaurin signifikant höher.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden in RATIFY nicht erhoben.</p>	
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Auswertung basiert auf der Primärpublikation. Die sehr häufigen schweren Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren im Wesentlichen auf die intensive Chemotherapie mit Cytarabin + Daunorubicin zurückzuführen. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Midostaurin-Arm auftraten waren Anämie (92,7 vs 87,8%) und Exanthem (14,1 vs 7,6%). Übelkeit wurde seltener dokumentiert (5,6 vs 9,6%). Midostaurin führte nicht zu zusätzlicher hämatologischer Toxizität und wies keine höhere Rate an febrilen Neutropenien auf.</p> <p>Abbildung 1: Schwere unerwünschte Ereignisse in RATIFY [7]</p>	

Table 2. Summary of Grade 3, 4, or 5 Adverse Events.

Adverse Event	Midostaurin Group (N=355)	Placebo Group (N=354)	P Value*
	<i>no. of patients (%)</i>		
Hematologic			
Thrombocytopenia	346 (97)	342 (97)	0.52
Neutropenia	338 (95)	339 (96)	0.86
Anemia	329 (93)	311 (88)	0.03
Leukopenia	93 (26)	105 (30)	0.32
Lymphopenia	68 (19)	78 (22)	0.35
Other blood or bone marrow event	1 (<1)	4 (1)	0.22
Bone marrow hypocellularity	0	1 (<1)	0.50
Nonhematologic			
Febrile neutropenia	290 (82)	292 (82)	0.84
Infection	186 (52)	178 (50)	0.60
Lymphopenia	68 (19)	78 (22)	0.35
Diarrhea	56 (16)	54 (15)	0.92
Hypokalemia	49 (14)	60 (17)	0.25
Pain	47 (13)	44 (12)	0.82
Increased alanine aminotransferase	45 (13)	33 (9)	0.19
Rash or desquamation	50 (14)	27 (8)	0.008
Fatigue	32 (9)	37 (10)	0.53
Pneumonitis or pulmonary infiltrates	28 (8)	29 (8)	0.89
Nausea	20 (6)	34 (10)	0.05
Hyponatremia	31 (9)	23 (6)	0.32
Hyperbilirubinemia	25 (7)	28 (8)	0.67
Mucositis or stomatitis	22 (6)	28 (8)	0.38
Hypophosphatemia	19 (5)	29 (8)	0.14
Hypocalcemia	24 (7)	21 (6)	0.76

* P values are two-sided and were calculated with the use of Fisher's exact test.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der IQWiG-Bericht kommt aufgrund methodischer Einwände beim Vergleich der Midostaurin-Daten mit der ZVT zum Schluss, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Es gibt im IQWiG-Bericht keine Hinweise, dass die Fehler bei der Festlegung der ZVT wahrgenommen wurden.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Midostaurin wird in der Induktionstherapie regelhaft in Kombination mit Cytarabin und einem Anthrazyklin und in der Konsolidierung in Kombination mit Cytarabin eingesetzt. In der Erhaltungstherapie wird Midostaurin als Monotherapie verwendet.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Diskussion</p> <p>In den letzten 10 Jahren hat es relevante Fortschritte in der Therapie der AML gegeben. Dazu gehören auch neue Arzneimittel bei Pat. mit FLT3-Mutationen. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung ist insbesondere zu diskutieren:</p> <p><u>Induktionstherapie</u></p> <p>Midostaurin führte in RATIFY und in der Auswertung der AMLSG 16-10-Daten zur signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit und der Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren. Die Daten der AMLSG 16-10 deuten darauf hin, dass dies auch auf Pat. im</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Alter von 60-70 Jahren zutrifft, die in RATIFY nicht eingeschlossen worden waren, aber von der Zulassung für die EU erfasst werden.</p> <p>Aktuell wurde mit Quizartinib ein weiterer FLT3-Kinase-Inhibitor in der EU zugelassen. Bei Pat. mit interner Tandemduplikation (FLT3-ITD) wurde in der randomisierten QuANTUM-First-Studie der Zweitgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitor Quizartinib in Kombination mit Standard-Induktion, Konsolidierung und als Erhaltungstherapie für 3 Jahre randomisiert und Placebo-kontrolliert untersucht. Gegenüber Placebo konnte Quizartinib die CR-Rate von 64,9% auf 71,6% erhöhen und die kumulative Rezidivinzidenz nach 2 Jahren von 43,3% auf 31,2% senken. Im Ergebnis verlängerte Quizartinib das mediane Gesamtüberleben gegenüber Placebo signifikant von 15,1 auf 31,9 Monate (HR 0,78; p=0,0324) [9]. Daten zum direkten Vergleich von Quizartinib vs Midostaurin liegen nicht vor.</p> <p><u>Erhaltungstherapie</u></p> <p>In der Erhaltungstherapie hat es nach der Zulassung von Midostaurin relevante Daten zu zwei neuen Arzneimitteln gegeben:</p> <ul style="list-style-type: none">- Sorafenib: Sowohl in einer randomisierten Studie aus Deutschland (SORMAIN) [10] als auch in einer größeren, randomisierten Studie aus China [11, 12] zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Sorafenib bei Pat. nach allogener SZT. Derzeit läuft ein vom G-BA initiiertes Verfahren zum Off-Label-Use von Sorafenib.- Azacitidin (CC-486): In der Zulassungsstudie für orales Azacitidin wurden Pat. zu Beginn der Erhaltungstherapie randomisiert mit Placebo oder oralem Azacitidin behandelt. Die FLT3-mutierte Subgruppe war mit 63 Pat. klein. Durch die Erhaltung	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit CC-486 konnte das mediane rezidivfreie Überleben von 4,6 auf 23,1 Monate signifikant verlängert werden, während das mediane Gesamtüberleben nichtsignifikant von 9,7 auf 28,2 Monate verlängert wurde [13]. Die Daten zur Wirksamkeit von CC-486 wurde an einem Kollektiv älterer Pat. ab 55 Jahren erhoben wurde, während die Midostaurin-Daten von Pat. zwischen 18 und 60 Jahren stammen.</p> <p>Wir sehen eine Rolle von Midostaurin bei</p> <ul style="list-style-type: none">- Patienten mit kurativem Therapieanspruch- FLT3 Mutation (sowohl FLT3-ITD als auch FLT3-TKD) <p>Da die Wirkungsweise von FLT3 bei der AML auch jenseits des 59. Lebensjahrs besteht und ein ungünstiger prognostischer Einfluss von FLT3-ITD im höheren Alter ebenfalls nachweisbar ist, kann ein therapeutischer Nutzen von Midostaurin auch bei Patienten ab 60 Jahren angenommen werden. Die früher übliche Altersbegrenzung intensiver Chemotherapien auf Patienten <60 Jahre ist nicht mehr gültig, auch nicht in Deutschland.</p> <p>Bei Patienten ohne kurativen Therapieanspruch sehen wir keine Rolle für Midostaurin, ebenso nicht bei Patienten ohne Nachweis einer FLT3 Mutation.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 140:1200-1228, 2022. DOI:[10.1182/blood.2022015850](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850)
2. Khoury JD, Solary E, Abla O et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36, 1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01613-1](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1)
3. Röllig C et al.: Akute Myeloische Leukämie, August 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>
4. 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* 140:1345-1377, 2022. DOI: [10.1182/blood.2022016867](https://doi.org/10.1182/blood.2022016867)
5. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W et al.: Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with *FLT3*-ITD. *Blood* 133:840-851, 2019. DOI:[10.1182/blood-2018-08-869453](https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-869453)
6. Stone RM, Mandrekar S, Sanford BL et al.: Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. *N Engl J Med* 377:454-464, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1614359](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614359)
7. Larson RA, Mandrekar SJ, Hiebner LJ et al.: Midostaurin reduces relapse in *FLT3*-mutant acute myeloid leukemia: the Alliance CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia* 35:2539-2551, 2021. DOI:[10.1038/s41375-021-01179-4](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01179-4)
8. 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 Adv* 6:5345-5355, 2022. DOI: [10.1182/bloodadvances.2022007223](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007223)
9. Erba HP, Monsesinos P, Kim JH et al.: Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with *FLT3*-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 401:1571-1583, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00464-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00464-6)
10. Burchert A, Bug G, Fritz L et al.: Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With *FLT3*-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol* 38:2993–3002, 2020. DOI:[10.1200/JCO.19.03345](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03345)
11. Xuan L, Wang Y, Huang F et al.: Sorafenib maintenance in patients with *FLT3*-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21:1201-1212, 2020. DOI:[10.1016/S1470-2045\(20\)30455-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30455-1)
12. Xuan, L., Wang, Y., Huang, F., Fan, Z., Xu, Y., Sun, J., Xu, N., Deng, L., Li, X., Liang, X., et al. (2020). Sorafenib maintenance in patients with *FLT3*-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21, 1201–1212. [10.1016/s1470-2045\(20\)30455-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30455-1).
13. Döhner H, Wei AH, Roboz G et al.: Prognostic Impact of *NPM1* and *FLT3* Mutations in patients with AML in first remission treated with oral azacytidine. *Blood* 140:1674-1685, 2022. DOI: [10.1182/blood.2022016293](https://doi.org/10.1182/blood.2022016293)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Midostaurin

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. März 2024

von 12.45 Uhr bis 13.49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Merker

Herr Dr. Ehness

Herr Hentschke

Frau Dr. Docter

Angemeldete Teilnehmende der **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Bullinger

Herr Prof. Dr. Röllig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Meyer

Frau Fischer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Weidl

Frau Riediger-Röhm

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma GmbH**:

Frau Zimmermann

Frau Yah

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Glogger

Herr Kirschner

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir beginnen jetzt mit der Nachmittagssitzung. Wir sind bei 4.1.4 Midostaurin zur Behandlung Erwachsener mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie mit FLT3-Mutation. Wir haben es mit einem Orphan zu tun, das jetzt in der regulären Bewertung ist, weil die 30-Millionen-Euro-Grenze überschritten wurde. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 9. Februar dieses Jahres zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, Astellas Pharma, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Servier und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma müssten anwesend sein: Frau Merker, Herr Dr. Ehneß, Herr Hentschke und Frau Dr. Docter, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Professor Dr. Bullinger und Herr Professor Dr. Röllig – Fragezeichen –, für Daiichi Sankyo Deutschland Frau Dr. Meyer und Frau Fischer, für Servier Deutschland Herr Dr. Weidl und Frau Riediger-Röhm, für Astellas Pharma Frau Zimmermann und Frau Yah, für Bristol-Myers Squibb Frau Glogger und Herr Kirschner sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist sonst noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach starten wir in die Frage- und-Antwortrunde. Wer macht das für Novartis?

Frau Merker (Novartis): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Merker, Sie haben das Wort.

Frau Merker (Novartis): Danke. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung heute zur Anhörung für den Wirkstoff Midostaurin. Ich möchte Ihnen zunächst das Team vorstellen, das mit mir an der Anhörung teilnimmt. Neben mir sitzt Frau Katrin Docter aus dem Bereich Market Access. Frau Docter war für das Dossier zuständig. Daneben sitzt Herr Christian Hentschke für Fragen zur Statistik, und außen sitzt Herr Rainer Ehneß aus dem Bereich Medizin. Mein Name ist Katharina Merker. Ich vertrete ebenfalls den Bereich Market Access.

Heute geht es um Midostaurin, und zwar im Anwendungsgebiet der akuten myeloischen Leukämie mit FLT3-Mutation. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine seltene, bösartige Erkrankung. Wenn sie nicht behandelt wird, führt diese Krankheit innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Seit der Zulassung von Midostaurin im Jahr 2017 hat sich für diese Patienten die Therapiesituation dramatisch verbessert. Midostaurin ist die erste zielgerichtete Therapie, die Patienten mit neu diagnostizierter AML und FLT3-Mutation eine reelle Chance auf Heilung ermöglicht. Dies war zuvor ausschließlich mit einer Stammzelltransplantation möglich und das auch nur bei wenigen Patienten. Aufgrund der herausragenden klinischen Daten hat sich Midostaurin innerhalb kürzester Zeit zur Standardtherapie für die Patienten im Anwendungsgebiet etabliert. So steht es in allen Leitlinien.

Vor Midostaurin galten AML-Patienten mit FLT3-Mutation als Hochrisikopatienten. Mit Midostaurin haben diese Patienten inzwischen nur noch ein mittleres Risiko. Für die Patienten bedeutet dies, dass sie weniger Angst vor einem Rückfall ihrer lebensbedrohlichen Erkrankung haben müssen und nun eine bessere Chance auf Heilung haben. Schon in der ersten Nutzenbewertung war die Evidenzlage mit den Fünfjahresergebnissen der RATIFY-

Studie so überzeugend, dass der G-BA den potenziell kurativen Behandlungseffekt von Midostaurin anerkannt und mit einem beträchtlichen Zusatznutzen gewürdigt hat.

Warum sind wir heute erneut hier? Die aktuelle Neubewertung erfolgt aufgrund formaler Veränderungen für Orphan Drugs im Rahmen des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes. Die Umsatzschwelle für Orphan-Arzneimittel wurde hier fast halbiert. Wir wurden daher aufgefordert, den Zusatznutzen für Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erneut nachzuweisen. Im letzten Nutzenbewertungsverfahren wurde Midostaurin aufgrund der Fünfjahresdaten ein beträchtlicher Zusatznutzen zugesprochen. Wir sind froh, dass uns heute die Zehnjahresergebnisse derselben Studie vorliegen.

Was zeigen diese Zehnjahresdaten? Wir haben sogar nach zehn Jahren noch einen statistisch signifikanten Effekt im Overall Survival. Sie zeigen die deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, den der G-BA schon in der ersten Bewertung festgestellt hat. Der kurative Behandlungseffekt von Midostaurin hat sich bewiesen. Der Nutzen von Midostaurin ist deutlich, sowohl auf der Basis der Evidenz einer randomisiert kontrollierten Studie, als auch auf der Basis langjähriger Versorgung im Versorgungsalltag. Allerdings bewertet das IQWiG die vormals anerkannten Studienergebnisse aus formalen Gründen als nicht geeignet und damit den Zusatznutzen nicht mehr als beträchtlich, sondern als nicht belegt.

Wir haben im Rahmen der Stellungnahme daher aufgezeigt, wie der tatsächliche klinische Wert von Midostaurin auch im formalen Rahmen des AMNOG abgebildet werden kann. Diese Argumente möchte ich Ihnen nachfolgend gerne kurz erläutern: Die dreistufige Therapiestrategie aus Induktion, Konsolidierung und Erhaltung fußt auf den Daten der RATIFY-Studie. Mit Midostaurin hat dieses Schema Einzug in die Behandlungsempfehlungen gehalten.

Schauen wir uns die drei Phasen der Strategie einmal an: Die erste Phase ist die Induktionsphase. Das Ziel dieser Phase ist die komplette Remission. Hier wird die Weiche für eine kurative Therapie gestellt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese wichtige erste Phase ist die Chemotherapie allein. Diese wurde in der Studie adäquat umgesetzt. Nach der Induktion folgt die zweite Phase, die sogenannte Konsolidierungsphase. Diese dient der Aufrechterhaltung der Remission. Hier kann sich der behandelnde Arzt patientenindividuell für eine medikamentöse Therapie oder eine allogene Stammzelltransplantation entscheiden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese wichtige zweite Phase, die patientenindividuelle Therapie, wurde in der Studie ebenfalls hinreichend umgesetzt. Diese beiden ersten Phasen sind für den Patienten die entscheidenden. In diesen Phasen stellt sich für ihn die Weiche, ob er erfolgreich auf seine Therapie anspricht oder nicht. Hier kann der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zweifelsfrei belegt werden. An diese beiden Phasen schließt die dritte Phase, die Erhaltungsphase, an. Diese Phase dient dazu, den in den ersten beiden Phasen erzielten Therapieerfolg zu festigen und zu erhalten. Die Erhaltungsphase entstand erst durch die Einführung von Midostaurin und wurde durch die Zulassungsstudie RATIFY definiert.

Nur für diese Phase gibt es jetzt neben Midostaurin weitere Optionen für einen Teil der Patienten im Anwendungsgebiet in speziellen Therapiesituationen. Dies ändert nichts daran, dass Midostaurin Basis- und Therapiestandard in allen drei Phasen der therapeutischen Gesamtstrategie ist und sich eine Erhaltungsphase nur an eine erfolgreiche Induktion und Konsolidierung anschließen kann.

Lassen Sie mich noch einmal zusammenfassen: Erstens. Es kommt auf den Start an. Der Effekt der therapeutischen Gesamtstrategie ist auf die Tiefe der Remission in Induktion und Konsolidierung zurückzuführen. Hier werden die Weichen für die Heilung gestellt. Midostaurin stellt hier vereinfacht gesagt diese Weichen signifikant besser auf das Gleis in Richtung Kuration. Zweitens. Aus dem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der

letzten Phase, der Erhaltungsphase, kann sich eine Unsicherheit in der Bewertung des Zusatznutzens ergeben. Dieser Unsicherheit steht die Evidenz in der Induktions- und Konsolidierungsphase gegenüber.

In der Bewertung ist die Unsicherheit zu klein, um den Zusatznutzen von Midostaurin über alle Phasen der Therapie und für alle Patienten infrage zu stellen. Die RATIFY-Studie, jetzt mit den Zehnjahresdaten, ist also geeignet, den enormen klinischen Wert im formalen Rahmen der neuen Nutzenbewertung abzubilden. Daher sind wir der Meinung, dass Midostaurin auch weiterhin mit einem Zusatznutzen bewertet werden kann. – Vielen Dank, wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Merker, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker und betrifft die zVT. Sie haben in Ihrer Stellungnahme umfangreich zur zVT Stellung genommen und führen darin aus, dass sich die Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von Midostaurin auf Personen mit den novo AML beschränken. Von daher sehen Sie liposomales Daunorubicin/Cytarabin nicht als Teil der zVT an. Sie sagen, das müsste eigentlich heraus. Zudem merken Sie an, dass bezüglich der Erhaltungstherapie die Nennung von beobachtendem Abwarten für Personen ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation eigentlich nicht zutreffend sei. Hieraus abgeleitet ergeben sich für mich zwei Fragen: Wie werden zum einen in der klinischen Versorgungspraxis, im Versorgungskontext Personen mit einer t-AML oder AML-MRC, die eine FLT3-Mutation aufweisen, tatsächlich behandelt? Und, das hat Frau Merker zum Schluss angesprochen: Welchen Stellenwert hat das beobachtende Abwarten für die Erhaltungstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet, auch konkret bei Personen mit einer FLT3-TKD-Mutation? – Herr Professor Wörmann hat sich gemeldet. Zuerst Herr Professor Wörmann, danach Herr Professor Bullinger.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. Ich kann anfangen, damit wir den Überblick haben. Der Grundgedanke, den wir haben, ist, dass Patienten mit sogenannter sekundärer AML entweder nach einer Vortherapie oder mit myelodysplastischen Veränderungen als Hochrisiko eingestuft werden, anders als das, was wir jetzt mit dieser Erkrankung im Median machen. Das heißt, wann immer möglich, werden diese Patienten hinterher einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt. Das macht ein komplett anderes Konzept oder weitgehend anderes Konzept. Deshalb fällt es uns schwer, das in diese Gruppe mit hineinzutun. Dazu passte dann, was wir angemerkt haben, dass das von Ihnen bewertete liposomale Präparat Daunorubicin und Cytosinarabinosid eben speziell für diese Hochrisikogruppe der sogenannten sekundären AML, also nach Vortherapien oder mit diesen myelodysplastischen Veränderungen, passt und deswegen sehen wir das auf einer anderen Schiene.

Dazu passt vielleicht noch die Ergänzung, dass die Patienten nach allogener Stammzelltransplantation inzwischen etwas anders behandelt werden. Sie haben beim BfArM ein Gutachten zum Off-Label-Use von Sorafenib in Auftrag gegeben, das wir schon regelhaft einsetzen, das auch von den Kostenträgern regelhaft übernommen wird. Ich habe noch nicht die Expertise unterschrieben, aber sie ist so gut wie fertig und wir werden sagen, dass Sorafenib eine gute Alternative ist. Aber das ist speziell diese Gruppe der Patienten nach der allogenen Stammzelltransplantation. Deshalb würden wir hier für die Induktion das liposomale Präparat herausnehmen. Bei der Erhaltungstherapie können wir kritisch sagen, da ist das orale Azacitidin eine Alternative. Das ist neu, auch das haben Sie hier bewertet. Das heißt, für das Erhaltungstherapiekonzept haben wir keinen Vergleich von Midostaurin gegenüber diesem anderen akzeptierten Standard. – Jetzt darf Lars Bullinger mir widersprechen bzw. mit Daten ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Professor Bullinger. bitte.

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Herrn Wörmann würde ich natürlich nicht widersprechen. Für die sekundären AML stimmt es auf jeden Fall. Für die MDS-Assoziierten, für die Therapie-Assoziierten weiß man aber mittlerweile, dass sie sich von der Biologie her eher so verhalten, wie die Genetik oder die Molekulargenetik ist, und dass sie nicht per se immer schlecht laufen müssen, sodass wir die heute schon genotypspezifisch behandeln würden. Wenn eine therapieassoziierte AML eine FLT3-Mutation hätte, würde man dem auch Midostaurin geben. Von daher würden wir vielleicht die Therapieassoziierten herauslassen und nicht die mit der MDS-Vorgeschichte, bei denen das seltener der Fall ist. Ansonsten stimme ich mit allem überein, was Herr Wörmann gesagt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bullinger. Ich frage jetzt noch einmal: Herr Professor Röllig, sind Sie mittlerweile zugeschaltet? – Nein, das scheint nicht der Fall zu sein. Dann die Frage in die Runde: Wer möchte Fragen stellen? – Frau Wenzel-Seifert von der DKG und dann Frau Müller von der KBV.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine Nachfrage zum Verständnis. Wir haben bei den Patienten nach einer allogenen Stammteiltransplantation das Sorafenib und das beobachtende Abwarten benannt. Ich habe, ehrlich gesagt, noch nicht ganz verstanden, warum das beobachtende Abwarten aus Ihrer Sicht wegfällt. Vielleicht können Sie das noch einmal genauer erläutern? Das ist mir nicht ganz klar geworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben von Ihnen den Auftrag bekommen, Sorafenib nach allogener Stammzelltransplantation zu bewerten. Die Grundlage dessen, was gerade beim BfArM in der Off-Label-Experten-Kommission läuft, sind zwei randomisierte Studien. Die eine Studie ist die von Andreas Burckhardt aus Gießen geleitet. Die zweite ist eine chinesische Studie, eine etwas größere Studie. Beide wurden gegenüber Nichttherapie verglichen. Beide zeigen einen signifikanten Vorteil zugunsten der Intervention. Die im deutschen Versorgungskontext durchgeführte Studie ist etwas kleiner. Die chinesische Studie zeigt fast direkt überlappende Ergebnisse. Das ist genau dieses Patientenkollektiv gewesen. Wir in der Versorgung kannten diese Daten schon seit vier bis fünf Jahren und haben uns entsprechend verhalten. Das wird jetzt hoffentlich auch bei Ihnen durchgehen. Es ist etwas schwierig, wenn Sie Ihre eigenen Entscheidungen präjudizieren müssen. Aber da wir das Gutachten erstellt und vor vier Wochen intensiv in der BfArM-Kommission diskutiert haben, glaube ich, dass ich das in dieser Art hier vorstellen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Wenzel-Seifert hat eine Nachfrage dazu.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielleicht einmal ganz konkret: In diesen Studien sind meines Wissens nur Patienten mit einer ITD-Mutation, FLT3-ITD eingeschlossen. Das ist der Grund, warum wir das beobachtende Abwarten für diejenigen abgespalten haben, die diese ITD-Mutation nicht haben. Die Frage wird sich erledigen, wenn nur Patienten mit einer FLT3-ITD transplantiert würden und die mit der TDK nicht. Das ist die nächste Frage, die ich habe. Wir sehen augenblicklich aus der Wertung, dass es, selbst wenn das OLU-Verfahren jetzt so läuft, wie es hoffentlich läuft, nur um die Patienten mit der FLT3-ITD geht. Dann bleiben immer noch die mit der TDK. Die Frage ist: Was ist mit denen? Für die hatten wir das beobachtende Abwarten festgelegt. Aber vielleicht stellt sich das nicht, weil die vielleicht nicht transplantiert werden. Das ist die Frage, die dazu noch zu beantworten wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. Wer möchte dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Kann ich vielleicht etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Herr Bullinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Die Tyrosinkinase-Domäne-Mutationen sind in der Vergangenheit prognostisch nicht ungünstig gewesen. Das war der Grund, warum es nicht zwingend die Empfehlung gab, die zu transplantieren. Per se sind Nichthochrisikopatienten, die in eine allogene Transplantation gehen, hinterher nicht zwingend erhaltungstherapiebedürftig. Dementsprechend war da die Empfehlung eine andere als bei den internen Tandemduplikationen. Ich weiß nicht, ob das Ihre Frage ein Stück weit beantwortet hat. Aber heutzutage ändert sich die ganze Behandlung ein wenig. Wir wissen, dass die messbare Resterkrankung eigentlich die Hauptdeterminante ist, ob wir jemanden transplantieren müssen oder nicht, sodass wir heute sagen würden, wenn jemand mit einem hervorragenden Ansprechen auf die Induktions- und Konsolidierungstherapie in Kombination mit Midostaurin MRD-negativ wird, dass er nicht mehr zwingend transplantiert werden muss.

Die Empfehlungen sehen jetzt so aus, dass ein MRD-negativer, FLT3-ITD-positiver Patient, der keine andere Hochrisikoveränderung hat, nicht mehr zwingend transplantiert werden muss. Das ist in den aktuellen Leitlinien von 2022 so verankert, den European LeukemiaNet Guidelines, in denen praktisch der Einsatz von Midostaurin seit 2017 dazu geführt hat, dass FLT3-ITD nicht mehr per se eine Hochrisikoooperation ist, die zwingend transplantiert werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Bullinger. – Ergänzung, Herr Wörmann oder Haken dran?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein. Wenn ich direkt auf Frau Wenzel-Seifert eingehe: Es bleibt eine kleine Gruppe von Patienten, die transplantiert sind, die potenziell genau nicht in diese Mutationsgruppe hineinpassen. Das ist aber eine sehr kleine Gruppe von Patienten. Ist das das, worauf Sie hinaus wollen? – Danke für das Nicken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, okay? – Alles klar. Jetzt Frau Müller, dann Herr Kranz vom IQWiG. Zunächst Frau Müller von der KBV.

Frau Dr. Müller: Das dauert immer. Ich habe wieder Probleme gehabt, ins normale Webex hineinzukommen. Ich bin überwiegend drin. – Vielen Dank, das hat das für mich geklärt. Es gibt in der Erhaltung noch eine Watch-and-Wait-Gruppe. Watch-and-Wait in der Erhaltung heißt keine Erhaltung, was Sie ausgeführt haben, dass sie auch nicht zwingend notwendig ist, aber sie ist sehr klein. Das habe ich so verstanden.

Ich wollte eine allgemeinere Frage stellen, die auch an die Fachgesellschaften geht. Können Sie noch einmal zum aktuellen Stellenwert von Midostaurin in der Erstlinientherapie der AML ausführen, vielleicht auch differenziert nach Induktion und Konsolidierung und separat nach Erhaltung? Welcher Stellenwert ist das? Die Erstbewertung liegt fast sechs Jahre zurück. Ist Midostaurin jetzt der Standard, wie wir es den Leitlinien entnehmen, und das getrennt nach den verschiedenen Phasen? Das wäre für uns sehr hilfreich. Wir haben hier das Problem, dass wir wegen Überschreitung der 30 Millionen Euro eine Neubewertung gegenüber der zVT, wie sie sich ohne Midostaurin darstellt, haben wollen. Die Frage ist: Wie gehen wir in dieser schwierigen Situation damit um?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann oder Herr Bullinger?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Ich kann anfangen. Midostaurin ist auf jeden Fall die Kombination von Cytarabin oder einem Azacitidin mit Midostaurin und mittlerweile der Therapiestandard für alle FLT3-mutierten AML-Patienten in der Induktion, und in der Konsolidierung wird es dazugegeben. Für die Hochrisikopatienten, die einer allogenen Transplantation zugeführt werden, ist die Frage mit der Erhaltung. Das haben wir schon besprochen. Für die anderen, die nicht in den Transplant gehen können, würden wir eine Midostaurin-Erhaltung empfehlen. Wenn sie Midostaurin nicht vertragen, würde für sie eine

Erhaltungstherapie mit dem oralen Azacitidin infrage kommen, wobei wir eher die zielgerichtete Therapie, wenn man ein Target hat, favorisieren würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ergänzung, Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das zusammenfassen: Die Antwort auf Frau Müllers Frage, ob es der Standard ist oder nicht, ist ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das war sehr eindeutig. Eine Studie gegen diesen Komparator, den Sie fordern, würde wahrscheinlich – Ich frage Sie einmal: Könnten Sie heutzutage noch so eine Studie durchführen, was wir sehen wollen, gegen die Komparatoren, oder wäre das unethisch? Vielleicht etwas überspitzt gesagt, danach habe ich noch eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei Herr Bullinger und Herr Wörmann nicht Ethikkommission sind, aber sie haben natürlich Ethik.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ethik ist unser zweiter Vorname. – Der kritische Punkt ist: Sie stellen zwei Fragen, Frau Müller. Die erste Frage ist, ob das, was Herr Professor Bullinger gesagt hat, ob wir bei der sehr kleinen Gruppe der Patienten mit t-AML noch einmal eine randomisierte Studie machen würden, ob Midostaurin denselben Effekt hat. Das ist, glaube ich, schwierig. Sie haben die s-AML-CG-Daten gesehen, wo sekundäre Leukämien oder therapieassoziierte Leukämien verglichen wurden. Da ist die Zahl der Patienten die infrage kommen würden, relativ klein. Dann wäre die Frage, ob wir in der Erhaltungstherapie noch einmal randomisieren würden, Midostaurin gegen Azacitidin oral. Ich glaube, theoretisch wäre das denkbar, aber der Unterschied ist zumindest statistisch nicht sehr groß. Das heißt, wir würden eine extrem große Population von Patienten brauchen. Jetzt muss Herr Professor Bullinger das ergänzen. Wenn wir uns überlegen würden, wo wir in die Verbesserung der Prognose investieren, ist es, glaube ich, eher in die gezielte Therapie ganz vorne, als dass wir Tausende von Patienten in die Erhaltungstherapie randomisieren würden.

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Dem stimme ich zu, so eine Studie wäre extrem schwierig umsetzbar, im Prinzip nicht machbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das war eine wichtige Auskunft für mich. Was Sie im Nebensatz gesagt haben, Professor Wörmann, dass sozusagen eine Studie, die nur den Effekt von Midostaurin in der Erhaltung untersucht – wie hier in der RATIFY-Studie gegen Watch and Wait, gegen die aktiven Komparatoren, also speziell gegen orales Azacitidin/Sorafenib sehen wir eher nicht so –, vermutlich einen kleinen Effekt haben würde. Das führt mich im Gegenzug zu der Frage: Wir haben das Problem vor allem in der Erhaltungstherapie. Wir haben hier neue aktive Optionen in der Induktion und in der Konsolidierung mit Abstrichen – wir kommen vielleicht nachher noch einmal darauf zurück, wann transplantiert wird und wann nicht –, da hat das IQWiG ja Kritik, aber die zVT ist zumindest teilweise umgesetzt, in der Erhaltung nicht, weil damals diese anderen Optionen noch nicht Standard waren.

Jetzt haben Sie gesagt, dass der Effekt, den Sie erwarten würden, relativ gering ist. Die Frage ist: Würden Sie – das ist eine sehr delikate Frage – die Ergebnisse dieser Studie, die einen OS-Vorteil und einen Vorteil im Event-Free-Survival in der für die meisten Patienten noch proaktiven Situation gezeigt haben, unter den Bedingungen der heute verfügbaren Alternativen in der Erhaltung trotzdem für ausreichend aussagekräftig halten? Wie groß schätzen Sie den Effekt der Erhaltung in dem Gesamtkonzept ein – auf das OS, auf das EFS? Das ist wahrscheinlich eine schwierige Frage, Sie müssen sie auch nicht beantworten, aber weil Sie es in einem Nebensatz erwähnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für die Frage. Glücklicherweise sind wir schon im Frühling, die Zeit für Glatteis ist vorbei, aber man kann es einmal versuchen, die Experten darauf zu führen. Mein Verständnis ist genau das, was Professor Bullinger gesagt hat. Wir reden über eine Gruppe von Patienten, die eine komplette Remission hat, die heute MRD-negativ ist, damit auf das, was wir am Anfang gemacht haben, exzellent angesprochen und eine hohe Chance hat, in Remission zu bleiben. Dann ist Midostaurin die gezielte Therapie, die fortgeführt wird, weil das den Patienten in diese für ihn glückliche Situation gebracht hat. Die Alternative ist die kleine Gruppe, die das entweder nicht mehr möchte und auf oral wechseln möchte. Dafür hätten wir jetzt eine Alternative, die aber speziell nicht gegen Midostaurin randomisiert wurde. Besser kann ich es im Moment nicht beschreiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bullinger, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Ich glaube, das hat etwas für Verwirrung gesorgt. Wir zweifeln beide nicht den Stellenwert der Erhaltungstherapie an, aber der Unterschied zwischen den zwei Erhaltungstherapien wäre so gering, dass die Fallzahl so groß sein müsste, um das herauszuarbeiten. Den Punkt wollte ich noch klarstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, okay?

Frau Dr. Müller: Ja, danke. Das ist genau das, was ich meinte, den Unterschied zwischen dieser Erhaltungstherapie. Wir sind in einer relativ schwierigen Situation. Ich habe noch eine weitere Frage, aber ich lasse erst einmal die anderen vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich jetzt Herrn Kranz vom IQWiG, Frau Wernicke, GKV, Frau Holtkamp, PatV, Frau Wenzel-Seifert und dann noch einmal Frau Müller. Bitte schön, Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir haben heute die Situation, dass wir über eine relativ alte Studie sprechen. Die Rekrutierung für die RATIFY-Studie hat im Jahr 2008 begonnen und war im Jahr 2010 abgeschlossen. Wir haben hier einen Zeitraum von knapp 16 Jahren zwischen Studienbeginn und heute. In einem solchen Zeitraum ergeben sich in der Medizin regelhaft neue wissenschaftliche Erkenntnisse. Diese neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse sieht man deutlich, wenn man die DGHO-Leitlinien von 2010, 2017 und 2022 nebeneinander legt. Deshalb habe ich einige Fragen an die Kliniker, die diese Entwicklung begleitet und vorangetrieben haben. Es ist so, dass gemäß der zVT festgelegt wurde, dass die Patientinnen und Patienten in der Konsolidierungsphase eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten erhalten sollten.

In der Studie RATIFY wurde 2010 die Fallzahlplanung angepasst, da deutlich mehr Patientinnen und Patienten eine Stammzelltransplantation bekommen haben als ursprünglich angenommen. Es gab offensichtlich schon zu Beginn dieser Studie eine gewisse Dynamik bei der Stammzelltransplantation. Daher meine Frage: Inwiefern ist eine Therapie mit einer Stammzelltransplantation im Jahr 2008 überhaupt noch mit einer Stammzelltransplantation im Jahr 2024 vergleichbar? Haben sich die Kriterien für oder gegen eine Stammzelltransplantation bei der AML, zum Beispiel in Bezug auf die Patienteneignung, die Verfügbarkeit von Spendern oder notwendiger Diagnostik – Sie haben gerade die MRD-Negativität angesprochen – seit Beginn der Studie RATIFY vor 14 bis 16 Jahren verändert? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte dazu etwas sagen? Herr Wörmann, Herr Bullinger? – Herr Bullinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Das waren jetzt viele Fragen. Ich weiß nicht, wo ich anfangen soll. Ich glaube, die Tatsache, dass man sieht, dass sich das Transplantverhalten schon während der Studie verändert hat, zeigt, dass Midostaurin ein extrem wirkungsvolles Medikament ist, das es uns ermöglicht hat, mehr der Patienten mit damals noch einer

Hochrisiko-AML in eine kontrollierte Erkrankung zu überführen, die man dann transplantieren kann. Daher kommt auch einer der großen Nutzen von der Hinzunahme der Tyrosinkinaseinhibitoren, insbesondere auf das verbesserte Gesamtüberleben. Ansonsten hat sich, was die Transplantationen angeht, in den 14 Jahren zum Glück einiges verbessert. Das ist aber hauptsächlich im Hinblick auf verbessertes Management von Infektionen zurückzuführen. Man kann die GvHD besser eindämmen, sodass die therapieassoziierte Mortalität ein wenig heruntergedrückt werden konnte. Auf der anderen Seite ist sie immer noch so hoch, dass wir jetzt sagen, wenn einer mit einer zielgerichteten Therapie exzellent anspricht und MRD-negativ wird, dann müssen wir den nicht zwingend gleich dem Risiko aussetzen, sondern wir haben dann einen Marker, den wir monitoren können, und wir haben eine hohe Chance, den mit den potenten Kinase-Inhibitoren, die für die Salvage-Therapie zugelassen sind, das Gilteritinib, was auch gut tut, wenn einer nach Midostaurin rezidiert, dass man den gut in eine zweite komplette Remission bringen kann und dann in einer solchen Situation noch transplantiert. Das heißt, da sind die Daten ganz gut, dass man sie nicht zwingend transplantieren muss, weil sie dann keinen Gesamtüberlebensvorteil haben.

Auf der anderen Seite kann man die Rezidivrate durch die frühe Transplantation herunterdrücken, aber sie kommt immer noch auf Kosten der erhöhten therapieassoziierten Mortalität, sodass es sich im Gesamtüberleben nicht auszahlt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Herr Wörmann, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erst einmal der Dank an Herrn Kranz, dass Sie die von mir an meinem Laptop entworfenen Algorithmen von *Onkopedia* für die AML so sorgfältig studiert haben, dann hat sich der Aufwand gelohnt. – Ich glaube, der kritische Punkt, den wir gerade indirekt gesagt haben, ist, dass die Anzahl der Patienten grundsätzlich für die Transplantation nicht gestiegen ist, sondern potenziell heruntergeht. Der Unterschied ist, dass wir jetzt potenziell ältere Patienten transplantieren, weil wir die Toxizität besser beherrschen können. Insofern gibt es eine Verschiebung. Ich glaube, es gibt Entitäten, bei denen das stärker ist, als bei dieser Untergruppe, was auch die Zahlen angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Vielen Dank für diese Einordnung. Ich habe eine Folgefrage dazu. Wir haben die zVT und die Leitlinienempfehlungen so verstanden, dass nach dem Erreichen einer Komplettremission in der Induktionsphase entweder eine allogene Stammzelltransplantation oder die Hochdosischemotherapie als Konsolidierungstherapie eingesetzt werden. Das war auch, glaube ich, 2010 schon die Empfehlung. Jetzt geht aus den Angaben des pU im Stellungnahmeverfahren hervor, dass in der Studie RATIFY circa 80 Prozent der Patientinnen und Patienten mit Stammzelltransplantation diese erst nach Abschluss der Konsolidierungstherapie mit einer Hochdosischemotherapie erhalten haben. Daher ist meine Frage: Ist es in der klinischen Praxis heutzutage üblich, eine Stammzelltransplantation nach der Konsolidierungstherapie mit einer Hochdosischemotherapie durchzuführen, obwohl man eigentlich durch die Hochdosischemotherapie bereits eine Komplettremission erreicht hat?

Wir haben das in den Leitlinien, wie gesagt, immer so verstanden, dass es eine Alternativoption in der Konsolidierungsphase ist. Man macht entweder eine Stammzelltransplantation oder eine Hochdosischemotherapie, aber nicht hinterher aufeinanderfolgend in einer solchen Häufigkeit noch eine allogene Stammzelltransplantation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. Wer möchte?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Es ist vielleicht verwirrend, was Konsolidierung bedeutet. Meistens bekommen die Patienten einen Induktionszyklus. Dann sieht man, die sprechen

extrem gut an, die sind Kandidaten für eine Transplantation. Dann braucht aber die Transplantationsvorbereitung, bis man einen Spender hat und die transplantieren kann, eine Vorlaufzeit von sechs bis acht Wochen. In der Zeit können Sie den Patienten nicht unbehandelt lassen. Das heißt, Sie machen meistens einen ersten Konsolidierungszyklus und gehen dann in die Transplantation. Das wäre für uns keine Konsolidierung, sondern in dem Sinne eine Bridge to Transplant und das Konzept des Transplants, während wenn man von dem richtigen Konsolidierungskonzept mit einer hohen Ara-C-Dosis spricht, dann wären das bei uns vier Zyklen von der Konsolidierungstherapie und nicht nur einer, den die Patienten in aller Regel bekommen, um auf die Transplantation vorbereitet werden zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Jetzt Frau Merker vom pU dazu.

Frau Merker (Novartis): Wir haben gerade im Chat kommentiert, dass wir etwas ergänzen wollten, aber das hat sich nach der Antwort von Herrn Bullinger erübrigt. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. Danke schön. Dann Herr Kranz noch einmal.

Herr Dr. Kranz: Dann hätte ich eine Rückfrage an den pU. In ihrer Stellungnahme liest sich das so, als hätten die Patientinnen und Patienten die Stammzelltransplantation nach Abschluss der Konsolidierungsphase erhalten, also nach Abschluss der vier Therapiezyklen in der Konsolidierungsphase. Ist das so der Fall? Dann entspricht das nicht dem, was Professor Bullinger gerade ausgeführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Merker.

Frau Merker (Novartis): Vielen Dank. Frau Docter wird dazu etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Doktor Docter.

Frau Dr. Docter (Novartis): In der RATIFY-Studie war die Stammzelltransplantation ab dem Erreichen einer Komplettremission immer eine Möglichkeit für die Patienten. In der retrospektiven Analyse können wir sehen, dass sehr viele Patienten, sogar überraschend viele Patienten im Vergleich zur Fallzahlplanung diese Option bekommen haben. Allerdings kann man sich gut vorstellen, dass sich zum Beispiel aufgrund der Suche nach einem Spender oder so diese Option später erst ermöglicht hat. Das heißt, es gibt Patienten, die direkt in CA1 eine Stammzelltransplantation erhalten haben, und es gibt Patienten, die weiter im RATIFY-Schema behandelt wurden und diese später erhalten haben. Die gibt es beide. Wir haben versucht, das in der Stellungnahme maximal transparent zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Das beantwortet meine Frage nur so halb, weil die Frage ist: Hat ein Großteil dieser Patientinnen und Patienten, die eine Stammzelltransplantation in der Konsolidierungsphase erhalten haben, die Konsolidierungsphase vollständig durchlaufen, oder haben sie, wie Professor Bullinger eben ausgeführt hat, eine Art von Bridging bekommen, bis eine Stammzelltransplantation zur Verfügung stand? Dazu wäre meine Rückfrage an die Kliniker: Geht das heutzutage potenziell schneller? Finden Sie schneller Spender? Ist es eine Frage der Übertragbarkeit, ob das, was 2008 bis 2010 in der Studie gemacht wurde, noch dem entspricht, was heutzutage im Versorgungskontext abläuft?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Was die Spenderverfügbarkeit angeht, sind wir leider nicht viel schneller als damals. Da hat sich wenig geändert. Das Vorgehen entspricht genau dem heutigen. Ich glaube, da ist wahrscheinlich irgendwo ein Missverständnis. Das war auch schon während der RATIFY-Studie so, wenn jemand transplantiert werden sollte, dann hat er in aller Regel einen Konsolidierungszyklus bekommen, selten zwei. Mehr als zwei macht man eigentlich nie, weil dann die kumulative Toxizität viel zu hoch wird, weil Sie die Patienten meist intensiv konditionieren. Dann ist das Risiko zu hoch.

Die Patienten, die eine volle Konsolidierung durchlaufen, werden im Anschluss nie transplantiert. Da entscheidet man sich wirklich nach der Induktion oder Transplant ja, nein. Dann bekommen sie maximal ein bis zwei weitere Zyklen, meistens einen. Alle anderen, die eine komplette Konsolidierung durchlaufen haben, werden im Rezidiv transplantiert, also in einer zweiten kompletten Remission. Da hat sich das Vorgehen zu damals nicht verändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Ich habe ansonsten nur noch eine Frage zur Erhaltungstherapie. Das hat Frau Müller gerade angesprochen. In der RATIFY-Studie ist es so gewesen, dass in der Erhaltungsphase nur Placebo gegeben wurde, sofern die Patientinnen und Patienten nicht stammzelltransplantiert worden sind. Was die Patientinnen und Patienten nach der Stammzelltransplantation bekommen haben, wissen wir schlicht nicht. Das hat der pU nicht vorgelegt, aber es ist potenziell davon auszugehen, dass diese Patientinnen und Patienten damals keine weitere Therapie erhalten haben. Ab dem Jahr 2020 wurden die Publikationen veröffentlicht, die die Erhaltungstherapie mit Sorafenib nach der Stammzelltransplantation oder mit Azacitidin nach einer Hochdosischemotherapie getestet und positive Effekte gezeigt haben. Daher ist meine Frage: Wie beurteilen Sie die Erhaltungstherapie vor dem Hintergrund der heutigen Empfehlungen, und gibt es im heutigen Versorgungsalltag überhaupt noch Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-ITD-Mutation, die keine Erhaltungstherapie bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer fängt an? Herr Wörmann oder Herr Bullinger? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen. Ernsthafterweise wissen wir bei allen Erhaltungstherapien, dass es eine Incompliance, eine Inadhärenz gibt. Die Patienten haben die Nase voll davon. Ich weiß, dass es keine ganz aktuellen Zahlen dazu gibt. Ich glaube, dass die Zahl insgesamt klein ist, weil wir eine Alternative zu Midostaurin anbieten können. Wirklich exakte Zahlen habe ich nicht. Habt Ihr welche?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Die exakten Daten kenne ich auch nicht, muss ich gestehen. Aber für Midostaurin ist der klinische Standard, dass man es den Patienten anbietet, vor allem, wenn sie nicht in die Transplantation gehen. Nach Transplant Midostaurin machen wir aktuell nicht, weil es dafür nicht zugelassen ist. Da wird bislang, wie gesagt, Sorafenib eingesetzt. Ansonsten: Midostaurin wirkt auch nach der Transplant. Da gibt es mittlerweile ganz gute Daten. Das ist praktisch ein genereller Klasseneffekt für die Kinase-Inhibitoren. Das ist eine Arbeit von Herrn Zeiser aus Freiburg, der das schön zeigen konnte. Wir haben die 1610-Studie, die wir in der Deutsch-Österreichischen AML-Studiengruppe durchgeführt haben, das war praktisch das Nachfolgekonzept, als RATIFY abgeschlossen war, gerade weil es so lange gedauert hat, auszuwerten. Als allen klar war, dass Midostaurin einen signifikanten Beitrag zum besseren Management der Erkrankung beiträgt, hat man die Studie aufgelegt, und da war die Erhaltung auch nach der Transplantation zugelassen. Das heißt, im Rahmen der Studie hat man das gemacht, aber die war wie die RATIFY nicht gepowert, den Zusatznutzen für die Erhaltungstherapie zu zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Herr Kranz, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Kranz: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, dann jetzt Frau Wernicke, GKV-SV, danach Frau Holtkamp, Frau Wenzel-Seifert und Frau Müller. Frau Wernicke, bitte.

Frau Wernecke: Wir haben schon etwas dazu gehört, dass die Stammzelltransplantation nur für die Hochrisikopatienten infrage kommt. Meine Frage wäre konkret: Können Sie eine Zahl nennen, welcher Anteil an Patienten das mit FLT3-Mutationen ist, weil wir in der Studie vor allem Patienten unter 60 Jahren haben. Die Frage wäre, ob Sie konkretisieren können, von

welchem Anteil an Patienten wir hier sprechen. Die Anschlussfrage ist: Welche Faktoren spielen hier heutzutage noch hinein? Wir haben gehört, die messbare Resterkrankung spielt noch hinein. Sie haben angedeutet, das Alter ist etwas besser händelbar, das Kriterium. Was spielt noch hinein? Spielen auch die unterschiedlichen Mutationen, die ITD und die TKD, in die Eignung für die Stammzelltransplantation hinein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich glaube, wenn ich die Strichliste richtig habe, müsste Herr Bullinger wieder anfangen.

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Ich würde es nicht auf alle AML-Patienten beziehen, sondern auf die FLT3-mutierten Patienten. Circa die Hälfte der Patienten ist in dem Alter, dass man sie transplantieren kann. Das mittlere Erkrankungsalter bei der AML liegt bei 72 Jahren, also die Hälfte ist über 72, und das wäre die Schallmauer, wo wir heute sagen, bis dahin ist Transplant meist gut möglich, 72 bis 75 Jahre. Wir lassen uns heute vom biologischen Alter leiten. Andere Faktoren, die hineingehen, sind Comorbidity-Indexe. Die Transplanteure haben da ein ausgefeiltes System. Wie gesagt, das Alter, ein kleiner Faktor, spielt hinein. Wie fit waren die Patienten vorher? Welche Begleiterkrankungen haben sie, schwere kardiovaskuläre Vorerkrankungen, irgendetwas, was eine Transplantation nicht möglich macht. Von den 50 Prozent FLT3-mutierten Patienten, die für eine Transplant infrage kommen, würde man heute wahrscheinlich immer noch zwei Drittel transplantieren. Das wäre mein Head Ballpark.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bullinger. Ergänzung, Herr Wörmann, oder Haken dran?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein. Ich glaube, ich hätte 30 Prozent in den Raum geworfen, aber da sind wir ziemlich genau auf der Zahl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Dann wieder Frau Wernicke, bitte.

Frau Wernecke: Ja, nur eine kurze Rückfrage: Das heißt, zwischen den Mutationen würde man nicht unterscheiden. Da sehen Sie keinen Unterschied?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Die ITD ist, wie gesagt, die aggressivere, die prognostisch ungünstigere. Die TKD hat keinen prognostisch ungünstigen Stellenwert gehabt, wobei die ITD den durch die Kinase-Inhibitoren auch größtenteils verloren hat. Aber da ist eher entscheidend, wie gut die Erkrankung weggegangen ist, wie rasch der in eine komplette Remission kam. Das heißt, wenn bei TKD noch eine minimale Resterkrankung da ist oder das Ansprechen nicht gut war, dann wäre das auch eine Indikation für eine Transplantation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bullinger. – Dann wieder Frau Wernicke.

Frau Wernecke: Vielen Dank, das hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Ich möchte noch einmal auf den konkreten Stellenwert von Azacitidin in der Erhaltung zu sprechen kommen. Die Herausforderung bei dieser sehr alten Studie ist, sich vorzustellen, wie die Versorgung wäre, wenn es Midostaurin nicht gäbe. Wie würde man diese Patienten behandeln? Würden dann alle Azacitidin bekommen? Ich meine die Gruppe der Patienten, die nicht für die allogene Transplantation infrage kommen, gerade angesichts der Tatsache, dass Azacitidin bei älteren Patienten untersucht wurde und nur wenige Patienten mit der FLT3-Mutation in der Studie waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, wir würden es in den Leitlinien aufführen. Wir würden sagen, die Daten für Azacitidin oral sind gut, deshalb würden wir es anbieten. Es ist trotzdem ziemlich hypothetisch, was wir gerade gesagt haben, Frau Holtkamp, Selektion von Patienten, insgesamt höhere Ansprechraten durch Midostaurin. Die Kurven sind schon ganz

am Anfang divergent. Das heißt, es gibt mehr Patienten, die in Remission kommen, dann das, was Herr Bullinger ausgeführt hat, dass Patienten jetzt gemonitort werden, die wir dann nicht mehr in die Transplantation nehmen würden, direkt in die Erhaltungstherapie. Aber ich glaube, wenn wir nur das hätten, würden wir in den Leitlinien Azacitidin empfehlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank. Dann habe ich noch eine Frage zum Alter. Es wurde angedeutet, dass in der Studie eher das biologische Alter eine Rolle spielt. Zu Midostaurin waren es die jüngeren Patienten. Wie sehen Sie den Stellenwert bei den Älteren?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Wie gesagt, wir setzen das altersunabhängig ein. Da gibt es auch gute Daten aus der 1610-Studie, wo wir entsprechende Subgruppenanalysen gemacht haben. Da war ein extremer Zusatznutzen in der Alterskohorte zwischen 60 und 70 Jahren sichtbar. Wir behandeln heute genotypspezifisch nach dem biologischen Alter und machen bei 60 keinen Cut mehr. Das ist historisch bedingt, weil man früher gedacht hat, über 60-Jährige kann man nicht so gut intensivbehandeln. Deshalb hat man sich dann in den Zulassungsstudien – wie gesagt, es ist schon älter – selber beschnitten. Heute würde man das nicht mehr so machen. Aber aus dem klinischen Alltag gibt es, glaube ich, genug Real-World-Evidenz-Daten, dass ältere Patienten genauso gut profitieren und dass das vor allem ohne zusätzliches Sicherheitsrisiko machbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Frau Holtkamp, noch eine Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Eine letzte Frage. Wird sich jetzt die Versorgung durch die Zulassung von Quizartinib verschieben?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Soll ich etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, obwohl nach der Strichliste Herr Wörmann an der Reihe wäre.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weigere mich immer, Fragen über die Zukunft zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bullinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Man muss sagen, der Unterschied zwischen den Substanzen ist: Das eine ist nur für FLT3-ITD zulässig, weil der Kinase-Inhibitor etwas anders funktioniert. Das heißt, für die TKD-Patienten wird Midostaurin auf alle Fälle weiterhin Standard sein, und für die anderen weiß ich auch nicht, wie sie sich in Zukunft entwickeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, schauen wir mal oder eine Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, dann lassen wir uns überraschen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Müller. Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Viele meiner Fragen sind schon beantwortet, aber ich würde es gerne zusammenfassen, die Problematik der Stammzelltransplantation und wie aktuell die Bedingungen sind, die man damals zum Zeitpunkt der Studie im Vergleich zu heute hatte. Ich habe jetzt mitgenommen, die Patienten können heute durchaus älter sein, weil man sich traut, ältere, biologisch fitte Patienten zu transplantieren. Das MRD spielt hier sehr große Rolle. Es sind eher weniger, weil Midostaurin hier viel abfängt und man weniger transplantieren muss, wenn ich das richtig verstanden habe. Dann diese wichtige Frage aus der Studie, wo es vielleicht zu dem Zeitpunkt der Transplantation ein Missverständnis gibt. Es gibt, je nachdem, wann ein Spender da ist, offensichtlich eine gewisse Breite bzw. wann der Patient überhaupt transplantabel ist, von gleich nach Induktion bis eventuell nach dem

ersten oder vielleicht zweiten Konsolidierungszyklus, aber später nicht. Da war so der Zweifel in der Studie.

Jetzt überblicken Sie einen nicht unerheblichen Anteil der Studienzentren, die in dieser Studie waren. Es waren sechs deutsche Zentren drin. Für die, nehme ich an, ist das damals schon so gemacht worden. Die anderen waren in den USA, Kanada, Australien, also auch im relativ gut informierten Bereich auf ähnlichem Standard. Ich hoffe, ich habe es jetzt richtig zusammengefasst.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich sagen fast?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Ja, ich war damals auch in einem. Ich komme aus Ulm, bin seit 2017 in Berlin. Das heißt, die RATIFY-Studie habe ich noch auf Ulmer Seite mitgemacht. Da war genau das Transplantmanagement, da hat sich zu heute nichts verändert. Sie haben es exzellent zusammengefasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, zum „fast“.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, der Unterschied war, dass in Deutschland schon damals Patienten über 60 Jahre mit Hochdosistherapie intensiviert behandelt wurden. Da hat Deutschland sich schon unterschieden. In den Zentren gab es eine hohe Qualifikation für das Management auch von älteren Patienten. Das ist der Grund für die AMLSG-Studie gewesen, dass es eine Unzufriedenheit gab, diese Grenze bei 60 Jahren anzusetzen. Das heißt, dass das auch im Dossier des Unternehmens präsentiert und 2022 publiziert wurde, dass sich die älteren Patienten sehr ähnlich verhalten haben. Das ist, glaube ich, der spezifisch deutsche Beitrag dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel, die Frage ist beantwortet. Danke. – Dann Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Die erste Nachfrage knüpft direkt daran an. Das IQWiG hat – und Herr Kranz hat das schon nachgefragt – in der Konsolidierungstherapie Probleme gesehen, weil die patientenindividuelle Entscheidung aufgrund fehlender Angaben nicht explizit nachvollziehbar gewesen wäre, ob die Patienten entsprechend der zVT behandelt wurden, also ob die Entscheidung für eine Konsolidierung mit Chemotherapie bzw. eine Transplantation, die auch nach einem bis zwei Zyklen Konsolidierung noch stattfinden kann, aber nach Abschluss eher nicht entsprechend unserer Vorgaben gefällt wurde. Nach dem, was ich jetzt von Ihnen gehört habe, Herr Bullinger, zumindest zu den deutschen Zentren, hätten Sie da Zweifel bezüglich der Studie?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Nein. Ich weiß nicht, ob ich Ihre Frage richtig verstanden habe, aber damals war noch die Empfehlung, dass man wirklich für alle FLT3-Mutierten wenn möglich eine Transplant macht, einfach weil das Rezidivrisiko so hoch ist. Aber dann war das häufig nicht möglich; kein Spender, Komplikationen, die eine Transplant verbieten. Das heißt, der Patient hat im Rahmen der Induktion oder Konsolidierung eine schwere Pilzpneumonie und kann nicht in die Transplant. Dann muss man das switchen. Oder aber, der Patient sagt, er will keine Transplant. Das war auch einer der häufigen Gründe, warum nicht transplantiert wurde.

Frau Dr. Müller: Ah ja. Gut. Vielen Dank. In der Studie hätten Sie jetzt keine Zweifel, obwohl sich das nach einer sehr vielschichtigen Entscheidung anhört. Die haben wir zum Beispiel nicht auf dem Schirm gehabt, muss ich sagen, dass ein Patient es nicht wünscht.

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Das ist so, wenn sie eine Aufklärung bekommen. Damals war die Transplant-assoziierte Mortalität 20 Prozent. Sie sind jetzt in der kompletten Remission und müssen dann entscheiden. Das ist wie Russisch Roulette spielen, hat mein Oberarzt damals immer gesagt. Sie machen eine oder zwei Patronen in den Revolver und spielen das Spiel jetzt. Höheres Risiko, dass Sie dann wirklich langfristig geheilt sind, aber erst einmal gehen Sie ein akutes Risiko ein.

Frau Dr. Müller: Gut, danke schön. Die Frage ist so weit geklärt. Ich hätte an den pU noch eine kurze Frage. Das liegt den Experten hier nicht vor. Sie haben drei Zusatzanalysen nachgereicht. Ich bezeichne sie einmal als Sensitivitätsanalysen. Mich interessiert vor allem die Zusatzanalyse 3. Das ist die Zensierung zu Beginn der Erhaltungsphase. Da wurden praktisch die Patienten zensiert, bevor diese kritische Phase, in der auch andere Therapieoptionen da gewesen wären, eingetreten ist. Könnten Sie dazu ausführen, warum Sie die durchgeführt haben? Ich sage schon einmal vorweg, da zeigt sich immerhin noch ein Vorteil im EFS. Beim OS ist es nur numerisch, weil die Beobachtungszeit kürzer war.

Dann interessiert mich die Zusatzanalyse 1. Das sind nur Patienten, die eine Transplantation erhalten haben. Vor dem Hintergrund, was wir jetzt gehört haben, ist es unter Umständen nicht sinnvoll, die einzeln herauszugreifen. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Ich denke, in der Zusatzanalyse 2 waren Patienten, die transplantiert wurden und eine TKD-Mutation haben, also keine Hochrisikopatienten sind, für die Watch and Wait die zVT wäre. Es ist eine sehr kleine Gruppe, haben wir eben gehört. Wenn Sie vielleicht kurz etwas dazu sagen, wie Sie den Stellenwert sehen. Ich weiß, wir haben wenig Zeit, aber ich denke, es ist wichtig für uns, weil wir dann darüber reden müssen, wenn wir es nachbewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer macht das für den pU?

Frau Merker (Novartis): Vielen Dank, Frau Müller, für die Frage. Zunächst würde Frau Docter beginnen und Herr Hentschke gegebenenfalls ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Merker. Frau Docter, bitte.

Frau Dr. Docter (Novartis): Vielen Dank, dass Sie uns die Gelegenheit geben, dazu noch einmal auszuführen. Wir haben diese Zusatzanalysen eingereicht, weil uns allen bewusst ist, dass es gerade für die Erhaltung schon eine gewisse Unsicherheit gibt, und wir wollten versuchen, die möglichst gut einzugrenzen. Ich möchte zuerst kurz auf diese Zusatzanalyse mit der Zensierung vor Beginn der Erhaltungstherapie eingehen. Das heißt, wie Sie gesagt haben, Frau Müller, wir haben alles, was kritisch sein könnte abgeschnitten und sehen immer noch ganz klar einen signifikanten Vorteil von Midostaurin, speziell im ereignisfreien Überleben, und das EFS sehen wir gerade in dem kurativen Setting von Midostaurin durchaus als einen patientenrelevanten Endpunkt an. Die Effekte sind außerdem alle gleichgerichtet, und wir sehen damit – das hat Frau Merker im Eingangsstatement gesagt –, dass die Weichen, ob der Zug in Richtung Kuration fahren kann oder nicht, mit Midostaurin signifikant besser gestellt werden, vor allem in den ersten Phasen, wo wir gegenüber der zVT weniger oder keine Unsicherheit haben.

Die Analysen, bei denen wir uns speziell die Patienten herausgegriffen haben, die die Transplantation erhalten haben, kommen von dem Hintergrund, dass wir sagen können, wir sehen auch hier diese Effekte immer noch gleichgerichtet und robust, wo wir wissen, dass die Patienten nach der Stammzelltransplantation in die Versorgung übergegangen sind und damit aus beiden Armen gleichbehandelt worden sind. Das heißt, wir sehen auch hier keine Verzerrung, die sich möglicherweise auf den Gesamteffekt ergeben kann. Auch das wollten wir mit den Zusatzanalysen noch einmal unterstützen.

Die dritte Analyse würde sich dann auf die Patienten mit Transplantation und TKD-Mutation beziehen, und das sind die, für die die zVT beobachtendes Abwarten definiert wurde, die mit der RATIFY, zu deren Zeit faktisch beobachtendes Abwarten stattfand, auch erfüllt ist, und auch hier sehen wir immer noch gleichgerichtet dieselben Effekte. Das waren unsere Gedanken zu den Zusatzanalysen. – Ich weiß nicht, Herr Hentschke, vielleicht noch zum OS und zur Signifikanz, wenn Sie möchten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Docter. Jetzt Herr Hentschke.

Herr Hentschke (Novartis): Als Statistiker sind für mich die Analysen zur Induktion und Konsolidierung sehr verlässlich, weil sie quasi auch die ITT-Population berücksichtigen. Das

legt den Grundstein, wie wir jetzt von den Klinikern gehört haben. Ich habe auch als Statistiker gelernt, die Patienten versterben in Remission nicht sofort. Das heißt, sie haben hier einen verzögerten Effekt, wo die Kurven nach etwa sechs Monaten etwas auseinandergehen. Das macht, dass die Kurven nicht direkt Hand in Hand mit dem Therapieeffekt gehen, wie man es vielleicht bei anderen Erkrankungen sieht. Durch diesen zeitverzögerten Effekt ist es quasi statistisch, also numerisch so, dass die Signifikanz verlorengelht. Wenn sie direkt nach der Konsolidierung zensieren, dann schneiden sie ein paar von diesen Ereignissen ab. Aber ich möchte behaupten, dass das OS im gleichen Bereich liegt, wie wenn man sich den ganzen Follow-up-Zeitraum anschaut, und auch die Konfidenzintervalle weitgehend überlappen, nur dass es knapp nicht mehr signifikant wird. Für mich wäre das von der Bewertung her ein Effekt, der relativ sicher zu bewerten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das war mir wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Weitere Fragen sehe ich nicht. Frau Merker, dann haben Sie die Gelegenheit, zusammenzufassen, bevor wir zur nächsten Anhörung mit dem gleichen Wirkstoff übergeben.

Frau Merker (Novartis): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Diskussion und vielen Dank an die Experten für ihre wertvolle Einschätzung. Wir haben heute über diese seltene, aber heimtückische und unmittelbar lebensbedrohliche Erkrankung, die AML mit FLT3-Mutation gesprochen. Ich möchte noch einmal kurz auf ein paar Dinge eingehen, die aus meiner Sicht in der Diskussion heute bedeutsam waren. Das erste ist, dass Midostaurin heute Therapiestandard in Induktion und Konsolidierung ist. Es wurde gesagt, dass Midostaurin ein extrem wirkungsvolles Arzneimittel ist, das mehr Patienten ermöglicht, transplantiert zu werden.

Der zweite wichtige Punkt ist, dass es keinen Zweifel an der patientenindividuellen Therapie in der Konsolidierung gibt. Die Kriterien für die Entscheidung in Richtung Stammzelltransplantation oder Chemotherapie haben sich über die Jahre hinweg nicht geändert. Wir haben sehr viel über zweckmäßige Vergleichstherapie, aber vor allem die Erhaltung gesprochen. Zum Schluss haben wir gerade kurz die verschiedenen Analysen angesprochen, mit denen wir aufzeigen wollten, dass der Effekt am Anfang entsteht und eine Erhaltung nur an eine erfolgreiche Induktion und Konsolidierung anschließen kann.

Zusammengefasst: Vor der Markteinführung von Midostaurin war die Diagnose für viele Patienten, für die meisten Patienten ein Todesurteil. Nach der Markteinführung von Midostaurin seit nun gut sechs Jahren haben die Patienten eine bessere Chance auf Heilung. Ich hoffe, wir konnten heute deutlich machen, warum wir die Zehnjahresergebnisse der vergleichenden RATIFY-Studie für relevant für die Bewertung halten und warum wir einen Zusatznutzen für Midostaurin in diesem Anwendungsgebiet sehen. Midostaurin ist für die betroffenen Patienten eine unverzichtbare Therapieoption. Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Merker, für diese abschließenden Bemerkungen. Herzlichen Dank, Herr Bullinger, herzlichen Dank, Herr Wörmann. Wir werden das selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen, was hier besprochen worden ist. Ich beende damit diese Anhörung, wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Tag, und wir machen in einer Minute weiter.

Schluss der Anhörung: 13:49 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird eingefügt



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-302-z Midostaurin

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Midostaurin

[neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie mit FLT3-Mutation]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Allogene Stammzelltransplantation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V:

- Venetoclax (Beschluss vom 02. Dezember 2021)
- Glasdegib (Beschluss vom 18. Februar 2021)
- Daunorubicin / Cytarabin (Beschluss vom 22. März 2019)
- Gemtuzumab Ozogamicin (Beschluss vom 21. Februar 2019)
- Midostaurin (Beschluss vom 5. April 2018)
- Decitabin (Beschluss vom 02. Mai 2013)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 24.06.2023)
Arzneimittel, die in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind

- Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML).

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Midostaurin (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Midostaurin L01EX10 Rydapt	Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine Mutation von FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) aufweisen, in Kombination mit einer Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission.
Azacitidin L01BC07 (Vidaza)	Vidaza ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) nicht geeignet sind und eines der folgenden Krankheitsbilder aufweisen: [...] <ul style="list-style-type: none"> - akute myeloische Leukämie (AML) mit 20-30 % Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der World Health Organisation (WHO) - AML mit > 30 % Knochenmarkblasten gemäß WHO-Klassifikation.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Konditionierung vor allogener Knochenmarkstransplantation bei: [...] akuter myeloischer und akuter lymphoblastischer Leukämie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan [...]
Cytarabin L01BC01 (Cytarabin Accord)	Zur Induktion der Remission bei akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen und zur Behandlung anderer akuter Leukämien bei Erwachsenen und Kindern.
Daunorubicin L01DB02 Daunoblastin	<u>Erwachsene</u> Remissionsinduktion bei akuten lymphoblastischen bzw. lymphatischen (ALL) und bei akuten myeloischen Leukämien (AML). Die Anwendung erfolgt in Kombination mit anderen Zytostatika.
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) L01XY01 Vyxeos liposomal	Vyxeos liposomal ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter therapieassoziierter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen (AML-MRC)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Decitabin L01BC08 Dacogen	Dacogen ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.
Doxorubicin L01DB01 Ribodoxo	[...] Remissionsinduktion bei akuter myeloischer Leukämie [...]
Etoposid L01CB01 Etopophos	<u>Entscheidung der Europäischen Kommission zur Harmonisierung der Fachinformation von Etopophos:</u> Etopophos ist angezeigt in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie bei Erwachsenen und Kindern. (Stand Juni 2017; EMEA/H/A-30/1417; Entscheidung (2017)4521 of 26/06/2017)
Gemtuzumab Ozogamicin L01FX02 Mylotarg	MYLOTARG wird angewendet für die Kombinationstherapie mit Daunorubicin (DNR) und Cytarabin (AraC) zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie (APL) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Glasdegib L01XJ03 Daurismo	Daurismo wird angewendet in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC, low-dose cytarabine) für die Behandlung von neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) bei erwachsenen Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen.
Histamindihydrochlorid L03AX14 Ceplene	Die Ceplene-Erhaltungstherapie ist indiziert für erwachsene Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) in erster Remission, die gleichzeitig mit Interleukin-2 (IL-2) behandelt werden. Die Wirksamkeit von Ceplene wurde bei Patienten über 60 Jahren nicht völlig nachgewiesen.
Idarubicin L01DB06 Zavedos	Erwachsene: Zavedos ist in Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin) zur Remissionsinduktion und Konsolidierung bei unvorbehandelten Patienten mit akuten myeloischen Leukämien (AML, ANLL) im Erwachsenenalter angezeigt.
Ivosidenib L01XX62 Tibsovo	in Kombination mit Azacitidin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132- Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Midostaurin L01EX10 Rydapt	wird angewendet bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission
Mitoxantron L01DB07 Ralenova	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Erwachsenen.
Tioguanin L01BB03 Tioguanin-Aspen	Induktions- und Konsolidierungsphase der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML).
Venetoclax L01XX52 Venclyxto	Venclyxto in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-302-z (Midostaurin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. November 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	35
Referenzen	37

Abkürzungsverzeichnis

AML	akute myeloische Leukämie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CR	complete remission
ECRI	Emergency Care Research Institute
EFS	event-free survival
FLT3-ITD	FMS-like tyrosin kinase3-internal tandem duplication
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GO	Gemtuzumab Ozogamicin
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HMA	hypomethylating agent
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RFS	Relapse-free survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine Mutation von FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) aufweisen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *akute myeloische Leukämie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 23.10.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 969 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 10 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

keine

3.2 Systematische Reviews

Pasvolsky et al., 2021 [7].

Maintenance therapy after allogeneic hematopoietic transplant for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis

Siehe auch SR von Gagelmann et al, 2021 [4]; Bewersdorf et al, 2021 [2], Kungwankiattichai et al. [6], Fei et al. [3]

Fragestellung

- To compare the efficacy and safety of maintenance with observation or placebo in patients with AML after allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT)

Methodik

Population:

- Patients with AML

Intervention:

- Maintenance therapy after allogenic HSCT
 - Hypomethylating agents (HMAs)
 - Tyrosine kinase inhibitors (TKIs)

Komparator:

- Observation
- Placebo

Endpunkte:

- Primary outcome was overall survival (OS)
- Secondary outcomes:
 - relapse free survival (RFS) defined as time from transplant or from randomization to either AML relapse or death from any cause, whatever occurred first
 - relapse rate
 - safety (including adverse events and graft versus host prophylaxis (GVHD))

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, PubMed and conference proceedings up to February 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl / Charakteristika eingeschlossener Studien:

- N=5 RCT

Table 1. Characteristics of included trials.

Study	AML type eligibility criteria	Start of maintenance post transplant (days)	Primary endpoint	Length of follow up (months)	Study drug	Dose and schedule of study drug	Number of patients included	Age (Median, range)	Sex (male, percentage) (%)
Burchert 2020	Flt3-ITD mutated AML	60–100	RFS	42	Sorafenib Placebo	PO 800 mg/d; for 24 months	43 40	54 (24–75) 54 (19–76)	42 58
Maziarz 2020	Flt3-ITD mutated AML	28–60	RFS	24	Midostaurin SOC	PO 100 mg/d; for 12 months	30 30	48 (20–61) 56 (20–68)	53 60
Xuan 2020	Flt3-ITD mutated AML	30–60	relapse rate	21	Sorafenib SOC	PO 800 mg/d; till day +180 from transplant	100 102	35 (26–42) 35 (26–43)	50 51
Gao 2020	High risk AML	60–100	relapse rate	28	Decitabine SOC	IV 5 mg/m ² on days 1–5, every 6–8 weeks; up to 6 cycles [§]	102 102	30(3–62) 28(2–52)	56 60
Oran 2020	High risk AML/MDS	42–100	RFS	52	Azacitidine SOC	SC 32 mg/m ² for 5 days every 4 weeks; for 12 months	93 94	57 (19–72) 58 (20–75)	59 61

AML: acute myeloid leukemia; RFS: relapse free survival; GCSF: granulocyte colony stimulating factor; SOC: standard of care;

MDS: myelodysplastic syndrome; PO: per os; IV: intravenous; SC: subcutaneous.

‡ After dose escalation.

§ patients also received SC rhG-CSF 100 mg/m² on days 0–5 of each cycle.

Table 2. Transplant characteristics of included trials.

Study	Treatment regimen	Number of patients randomized	Remission at transplant		MRD status at transplant		Conditioning regimen		Donor type		
			CHR	No CHR	MRD+	MRD-	MAC	RIC	MSD	MUD	Haplo
Burchert 2020	Sorafenib	43	36	7	27	9	18	25	8	35	0
	Placebo	40	31	9	19	12	19	21	12	28	0
Maziarz 2020	Midostaurin	30	30	0	NA	NA	28	1	10	20	0
	SOC	30	30	0	NA	NA	27	3	15	15	0
Xuan 2020	Sorafenib	100	100	0	NA	NA	100	0	44	8	48
	SOC	102	102	0	NA	NA	102	0	39	6	57
Gao 2020	Decitabine + GCSF	102	92	8	24	68	100	0	20	5	75
	SOC	102	97	5	29	68	102	0	16	13	73
Oran 2020	Azacitidine	93	55	42	NA	NA	73	14	33	44	4
	SOC	94	45	49	NA	NA	75	18	31	53	5

CHR: complete hematological remission; MRD: minimal residual disease; MAC: myeloablative conditioning; RIC: reduced intensity conditioning; MSD: matched sibling donor; MUD: matched unrelated donor; Haplo: haploidentical donor; SOC: standard of care; GCSF: granulocyte colony stimulating factor.

Charakteristika der Population:

- N=736 patients in 5 RCTs
- **3 RCT included patients with FLT3-ITD mutated AML (the trials with TKI maintenance)**, and two trials included patients with high risk AML, defined as AML with poor genetic abnormalities, primary refractory AML, relapsed AML, or secondary AML in the trial by Gao et al. [12]
- Median age range between 2 and 76 years (*die drei TKI RCTs beinhalten ausschließlich erwachsene PatientInnen*)

Qualität der Studien:

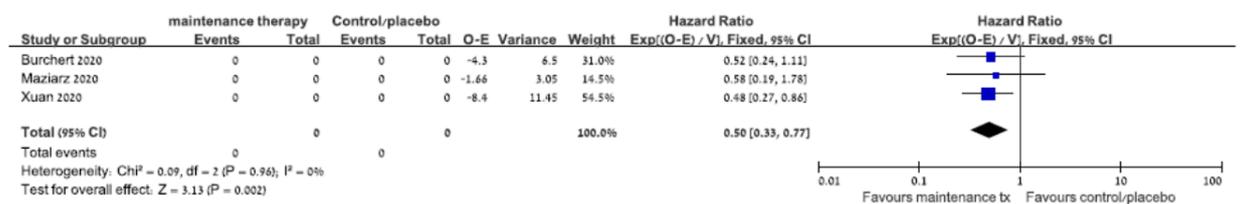
- Three trials were judged at low risk of selection bias [9,11,12]. In the other two trials [7,8], methods of allocation concealment and generation were not reported. Blinding of patients and personnel was done in one trial [9]. All five trials were judged at low risk of attrition bias, and at low risk of reporting bias as clinically important outcomes including overall survival were well addressed

Studienergebnisse:

- **Primary Outcome Overall Survival (OS)**
 - Data from five trials were available for analysis of OS [7–9,11,12]. Maintenance therapy after allogeneic HSCT was associated with an improved OS, OR = 0.61 (95% CI 0.47–0.80, I²=2%, 547 patients)

- Subgroup analyses by type of maintenance therapy also showed **advantage in OS with either TKI or HMA maintenance [HR = 0.50 (95% CI 0.33–0.77, 3 trials, 345 patients, Figure S1)** and HR = 0.69 (95% CI 0.49–0.98, 2 trials, 391 patients, respectively]
- **Survival advantage was observed both in trials in which maintenance was initiated before day +60 post transplant [7,11], as well as trials in which maintenance was initiated after day +60 [9,12]** [(HR = 0.50 (95% CI 0.30–0.84, 2 trials, 262 patients) and (HR = 0.47 (95% CI 0.29–0.77, 2 trials, 287 patients), respectively]
- Regarding subgroup analysis by MRD, there was insufficient data to conduct this analysis

Figure S1. Overall survival. TKI subgroup analysis.



Anmerkung: diese Subgruppenanalyse bezieht sich auf die 3 RCTs, die ausschließlich PatientInnen mit FLT3 Mutation beinhalten

• Relapse-free survival (RFS)

- Data from five trials was available for RFS analysis and showed improved RFS in the maintenance group compared with the control arm HR ¼ 0.51 [95% CI 0.40-0.66], 736 patients (Figure 3). Relapse rate was significantly decreased in the maintenance arm compared to the control arm, RR = 0.41 (95% CI 0.20–0.88, 4 trials, 668 patients)
- Two trials reported RFS according to MRD status. In the SORMAIN trial, **patients who were MRD negative prior to transplant benefited most from maintenance therapy in terms of RFS: none of the MRD negative patients in the maintenance arm relapsed or died during follow up, whereas 5 of 12 MRD negative patients in the placebo arm relapsed (p=0.028) [9]**. Similarly, in the trial by Gao et al., patients with MRD negativity had the most benefit from maintenance therapy: there was a 2 year cumulative relapse rate of 5.9% in the MRD negative maintenance arm versus 31% in the MRD negative no-maintenance arm (HR 0.16, p<0.01). The difference in relapse rate was less pronounced if the MRD was positive prior to transplant, with relapse rates in the maintenance and no-maintenance arms of 34.5 and 52.9%, respectively (HR 0.48, p=0.05) [12]

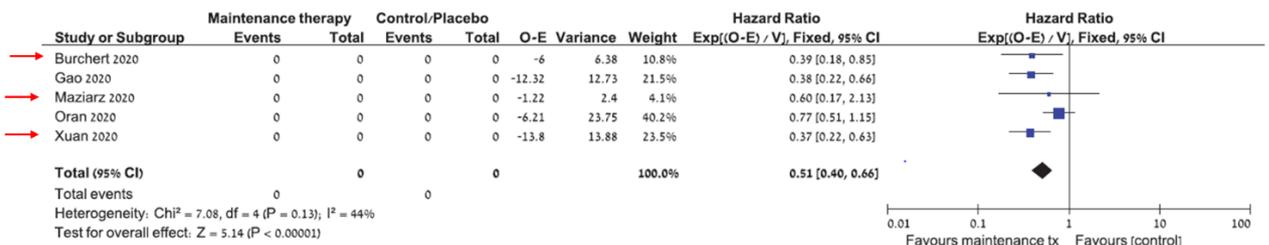


Figure 3. Relapse free survival of patients treated with post-transplant maintenance compared to no maintenance. CI: confidence interval; O: observed; E: expected.

→ Studien mit PatientInnen mit FLT3-mutierter AML

• Adverse Events

- Three trials reported grade 3 or 4 adverse events. The risk of any grade 3 or 4 adverse events did not increase with the addition of maintenance after allogeneic HSCT, RR = 1.0 (95% CI 0.83–1.20, 464 patients).

• Acute/chronic graft versus host prophylaxis GVHD

- No difference was noted between the two arms regarding grade 2–4 acute GVHD, mild-moderate chronic GVHD or severe chronic GVHD

• Infections

- There was no difference between the maintenance and control arms in the rate of all infections or grade 3 or 4 infections [(RR = 0.98 (95% CI 0.83–1.16, I²=0%, three trials, 585 patients) and (RR = 0.96 (95% CI 0.68–1.36, three trials, 464 patients), respectively].

• Hematological toxicity

- There was no difference between the two arms in grade 3 or 4 thrombocytopenia or in grade 3 or 4 neutropenia.

Anmerkung/Fazit der Autoren

- In conclusion, our meta-analysis shows that post-transplant maintenance therapy in AML patients is effective in decreasing relapse rate and improving RFS and OS, with a satisfactory safety profile.

Referenzen (RCTs):

- [7] Maziarz RT, Levis M, Patnaik MM, et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(5):1180–1189.
- [8] Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. *Blood Adv.* 2020;4(21): 5580–5588.
- [9] Burchert A, Bug G, Fritz LV, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with FLT3-internal tandem duplication mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2993–3002.
- [11] Xuan L, Wang Y, Huang F, et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9): 1201–1212.
- [12] Gao L, Zhang Y, Wang S, et al. Effect of rhG-CSF combined with decitabine prophylaxis on relapse of patients with high-risk MRDnegative AML after HSCT: an open-label, multicenter, randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(36):4249–4259.

Kommentare zum Review

- Die Wirkstoffe Midostaurin und Sorafenib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen
- **Für den Wirkstoff Midostaurin wurde eine Studie inkludiert, diese zeigte keine Wirksamkeit für OS und RFS in dieser Therapiephase**
- Das Verzerrungspotential wird nur für einzelne Domänen angegeben, eine Gesamteinschätzung auf Studienbasis fehlt
- Daten zu den Safety Endpunkten sind nur unzureichend berichtet. Es ist unklar, aus welchen der 5 RCTs die Daten stammen
- 2 weitere SRs mit Meta-Analysen, die neben Daten aus RCT auch Daten aus Beobachtungsstudien berücksichtigen, bestätigen die Ergebnisse zur Wirksamkeit von TKI als Gesamtgruppe in dieser Therapiephase[2,4]

Guo Y et al., 2022 [5].

Efficacy and safety of adding gemtuzumab ozogamicin to conventional chemotherapy for adult acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis

PROSPERO: CRD42020190386

Fragestellung

meta-analysis to compare whether the addition of GO to standard chemotherapy in AML improves its efficacy and safety, as well as to determine the optimal dose and treatment phase of GO in combination

Methodik

Population:

- patients had de novo or secondary untreated AML or entered complete remission (CR) after induction chemotherapy

Intervention:

- adding GO to conventional chemotherapy

Komparator:

- conventional chemotherapy alone

Endpunkte:

- overall survival (OS), relapse-free survival (RFS), CR with or without incomplete platelet recovery, relapse risk and resistant disease, and safety end points

Recherche/Suchzeitraum:

- Nov. 2021, MEDLINE, Embase, Web of Science, Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB 2.0, GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 RCTs (N=6.333)

Charakteristika der Population/Studien:

- Induktionsphase: 2 RCTs
- Induktion und Post-Remissionsphase: 5 RCTs
- Konsolidierungsphase: 1 RCT
- Post-Remissionsphase: 2 RCTs

Qualität der Studien:

- All included trials were open-label randomized trials, and two of the studies [14,15] were classified as high risk due to large gaps in the number of patients deviating from the intended intervention.

Studienergebnisse:

- OS: kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (7 RCTs)
 - Subgruppe mit 3mg/m² single-dose: HR 0.89, 95% CI: 0.81–0.99, p = 0.03, I²=0% (2 RCTs) zugunsten GO plus Chemotherapie
 - Subgruppe patients with favorable cytogenetic: HR 0.50, 95% CI: 0.28–0.89, p = 0.02), I²=43% (3 RCTs) zugunsten GO plus Chemotherapie
- RFS: HR 0.84, 95% CI: 0.73–0.98, p = 0.02, I²=45% (6 RCTs) zugunsten GO plus Chemotherapie
 - Subgruppe mit 3mg/m² single-dose: HR 0.85, 95% CI: 0.76–0.96, p = 0.007, I²=0% (2 RCTs) zugunsten GO plus Chemotherapie
 - Subgruppe mit 3 mg/m² fractionated schedule HR 0.52, 95% CI: 0.36–0.76, p = 0.0007 (1 RCT) zugunsten GO plus Chemotherapie
- CR: kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (8 RCTs)
- relapse risk: OR 0.78, 95% CI: 0.68–0.91, p = 0.001, I²=0% (7 RCTs) zugunsten GO plus Chemotherapie
 - Subgruppe mit 3 mg/m² fractionated schedule OR 0.48, 95% CI: 0.28–0.84, p = 0.01 (1 RCT) zugunsten GO plus Chemotherapie
- incidence of resistant disease: OR 0.72, 95% CI: 0.61– 0.84, p < 0.0001, I²=24% (7 RCTs) zugunsten GO plus Chemotherapie
 - Subgruppe flat dose of 5 mg GO plus induction chemotherapy compared with those given induction chemotherapy alone: OR 0.53, 95% CI: 0.37–0.76, p = 0.0006 (1 RCT)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, adding low-dose and fractionated schedule of GO to conventional chemotherapy has a favourable benefit/risk ratio for newly diagnosed de novo or secondary adult AML.

Wen B et al., 2020 [9].

Indirect comparison of azacitidine and decitabine for the therapy of elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

A systematic review and network meta-analysis were performed to indirectly compare the efficacy and safety of decitabine and azacitidine in elderly AML patients.

Methodik

Population:

- elderly AML patients

Intervention/Komparator

- azacitidine or decitabine, and compared the two drugs against each other, or compared them to standard supportive care, or placebo

Endpunkte:

- mortality, complete and partial responses, and haematologic improvement

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Medline, Web of Science, EMBASE and Cochrane Library through May 14, 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs
 - Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):562–9.
 - Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. *Blood.* 2015;126(3):291–9.
 - Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2670–7.

Charakteristika der Population:

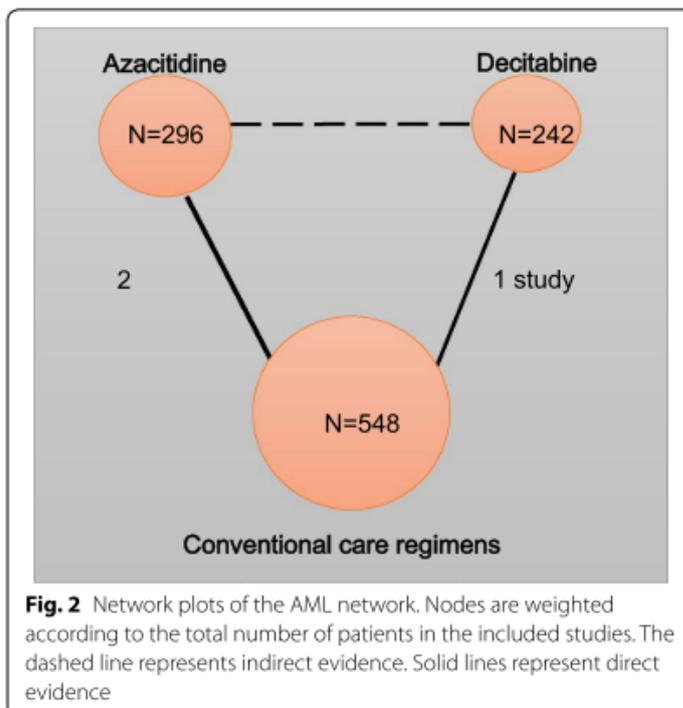
- Pat. die nicht für SZT geeignet sind (Alter, ECOG, Risikofaktoren), Induktionstherapie
- The three RCTs involved a total number of 1086 patients with an age range of 64–91 years old. Two RCTs compared of azacitidine (75 mg/m²/day, SC × 7 days) and the conventional care regimens (CCR), including lowdose cytarabine (LDAC) or best supportive care (BSC) or intensive chemotherapy (IC), and included 601 patients (296 azacitidine and 305 CCR; age average 74; range 64–91 years old). The other RCT compared decitabine (20 mg/m², IV, QD × 5 days/4 weeks) to the CCR including

supportive care or cytarabine and included 485 patients (242 decitabine and 243 CCR; age average 73; range 64–91 years old).

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Domber, 2015	?	+	-	+	+	+	+
Fenaux, 2010	?	?	?	?	+	+	+
Kantarjian, 2012	?	+	-	+	+	+	+

Studienergebnisse:



- Direct comparisons showed that azacitidine significantly reduced mortality (RR = 0.90, 95% CI 0.83–0.98, $p < 0.001$, $I^2 = 94.0\%$), while decitabine did not show improvement in mortality rates compared to CCR (RR = 0.97, 95% CI 0.92–1.02). Higher complete responses were reported in both groups as compared to CCR.

- Indirect head-to-head comparisons showed that azacitidine significantly reduced the mortality rate (RR = 0.83 95% CI 0.77–0.90, I² = 82.8%) and anemia (RR = 0.68, 95% CI 0.52–0.90, I² = 82.2%). Patients in the azacitidine group were more likely to achieve complete response (CR) compared to decitabine (RR = 1.66, 95% CI 1.17–2.35, I² = 65.3%, low certainty). There was no statistically significant difference found in other study outcomes including partial response rate, neutropenia and thrombocytopenia. Similarly, azacitidine showed improved overall survival by SUCRA analysis compared to decitabine (74.7% vs. 47.1%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Compared to CCR, azacitidine or decitabine yields both better outcomes, including mortality, overall response, and improvement of haematological parameters. For indirect head-to-head comparisons, low certainty of evidence was found when comparing azacitidine and decitabine. The superiority of either agent cannot be confirmed in this study and head-to-head clinical trials are still required to provide more information about the efficacy and safety of the two agents. In addition, other factors including adverse effects, patient preferences and cost, are also important and should be taken into consideration in the final choice between the two agents.

Kommentare zum Review

- The consistency of the network could not be evaluated because there were no closed loops
- Heterogeneity and publication bias could not be obtained because of the small number of trials investigating each agent
- direct and indirect head-to-head comparisons were performed with low or moderate of the certainty of the evidence
- Subgroup analysis could not be assessed due to the paucity of data. → unklar ob Patienten vorbehandelt oder nicht.

Zhang RJ et al., 2021 [10].

Hypomethylating agents for elderly patients with acute myeloid leukemia: a PRISMA systematic review and meta-analysis

Fragestellung

to evaluate the efficacy of HMAs and their adverse effects when treating older AML patients

Methodik

Population:

- patients aged ≥55 years, with morphologically proven diagnosis of AML and with no previous allogeneic stem cell transplantation, first-line setting

Intervention:

- HMA (u.a. Azacitidin, Decitabin)

Komparator:

- conventional care regimens (CCR) including best supportive care (BSC), low-dose cytarabine or intensive chemotherapy

Endpunkte:

- CR, OS, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Juli 2020, PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs, davon 5 Phase III (N=1.674), 2 Phase II (N=292)

Charakteristika der Population/Studien:

- Medianes Alter zwischen 62 und 76 J.

Qualität der Studien:

- Alle Studien mit unklarem oder hohem RoB; u.a. nur 1 RCT doppelt-verblindet, unklare Randomisierung

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dombret 2015	?	+	?	+	+	+	+
Fenaux 2010	?	?	?	?	+	+	+
Huls 2019	?	?	?	?	+	+	+
Jacob 2015	+	?	?	?	+	+	+
Kantarjian 2012	?	+	?	+	+	+	+
Seymour 2017	?	+	?	+	+	+	+
Wei 2019	?	?	+	?	+	+	+

Studienergebnisse:

- OS:
 - Azacitidin vs. Standard: HR 0,73 (95%-CI 0,64;0,83), $p < 0,00001$, $I^2 = 29\%$ (5 RCTs)
 - Decitabin vs. Standard: HR 0,82 (95%-CI 0,68;0,98), $p = 0,03$, $I^2 = 0\%$ (2 RCTs)
- CR:
 - HMA vs. Standard: RR 1,46 (95%-CI 1,08;1,99), $p = 0,006$, $I^2 = 69\%$ (6 RCTs)
- Neutropenie:
 - HMA vs. Standard: RR 1,30 (95%-CI 1,07;1,59), $p = 0,008$, $I^2 = 43\%$ (6 RCTs)

Anmerkung/Fazit der Autoren

HMAs showed improved response rates and OS in comparison to CCR or placebo. Although HMAs are associated with a higher incidence of AEs such as neutropenia, thrombocytopenia, and pneumonia, demethylation drugs were well-tolerated in the treatment of elderly AML.

3.3 Leitlinien

Sekeres MA et al, 2020 [8].

American Society of Hematology (ASH)

American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations for management of older adults [≥ 55 years] with newly diagnosed AML, from the time of their diagnosis, through postremission therapy, and considerations for end-of-life/hospice care.

Table 2. Clinical questions formulated and prioritized

Questions determined by the panel
1. Should older adults with newly diagnosed AML who are candidates for antileukemic therapy receive antileukemic therapy instead of best supportive care only?
2. Should older adults with newly diagnosed AML considered candidates for antileukemic therapy receive intensive antileukemic therapy vs less-intensive antileukemic therapy?
3. Should older adults with newly diagnosed AML who achieve remission after at least 1 cycle of intensive antileukemic therapy receive postremission therapy vs no additional therapy?
4. Should older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy but not for intensive antileukemic therapy receive gemtuzumab ozogamicin, low-dose cytarabine, azacitidine, 5-d decitabine, or 10-d decitabine as monotherapy or in combination?
5. Should older adults with AML who received less-intensive antileukemic therapy and who achieved a response continue therapy indefinitely until progression/toxicity or be given therapy for a finite number of cycles?
6. Should older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy (including those receiving end-of-life or hospice care) receive RBC transfusions, platelet transfusions, or both, vs no transfusions?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; trifft zu

Recherche/Suchzeitraum:

- OVID Medline, EMBASE; up until 24 May 2019

LoE/GoR

- COCHRANE RoB; GRADE

Table 1. Interpretation of strong and conditional recommendations

Implications for	Strong recommendation	Conditional recommendation
Patients	Most individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not	The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but many would not; decision aids may be useful in helping patients to make decisions consistent with their individual risks, values, and preferences
Clinicians	Most individuals should follow the recommended course of action; formal decision aids are not likely to be needed to help individual patients make decisions consistent with their values and preferences	Recognize that different choices will be appropriate for individual patients and that you must help each patient arrive at a management decision consistent with their values and preferences; decision aids may be useful in helping individuals to make decisions consistent with their individual risks, values, and preferences
Policy makers	The recommendation can be adopted as policy in most situations; adherence to this recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator	Policy making will require substantial debate and involvement of various stakeholders; performance measures should assess whether decision-making is appropriate
Researchers	The recommendation is supported by credible research or other convincing judgments that make additional research unlikely to alter the recommendation; on occasion, a strong recommendation is based on low or very low certainty in the evidence; in such instances, further research may provide important information that alters the recommendations	The recommendation is likely to be strengthened (for future updates or adaptation) by additional research; an evaluation of the conditions and criteria (and the related judgments, research evidence, and additional considerations) that determined the conditional (rather than strong) recommendation will help identify possible research gaps

Sonstige methodische Hinweise

- Methodisch hochwertige Leitlinie; beschränkt auf Erwachsene ≥ 55 Jahre
- Diese LL enthält **keine Empfehlungen zur Risikostratifizierung nach FLT3-Mutationsstatus und keine Empfehlungen zum Einsatz von FLT3-Inhibitoren**. S. auch den Abschnitt Limitations aus der LL.

Empfehlungen

Recommendation 1 (strong recommendation based on moderate certainty in the evidence of effects ⊕⊕⊕○)

For older adults with newly diagnosed AML who are candidates for such therapy, the American Society of Hematology (ASH) guideline panel recommends offering antileukemic therapy over best supportive care.

Hintergrund:

A total of 15 studies were included in the evidence syntheses regarding benefits and harms for identified health outcomes.^{62,64,85-97} Eighteen additional studies were reviewed but excluded from the meta-analyses due to lack of data on the outcomes prioritized by the expert panel.⁹⁸⁻¹¹⁶ Given the challenges in randomizing patients to intensive or less-intensive treatments, most of the included studies were observational.^{62,85,86,93,95,96} Two were randomized clinical trials (RCTs).^{94,96} One study was an RCT⁶⁴ in which patients were preselected by their physicians as appropriate candidates for either intensive therapy, less-intensive therapy, or best supportive care and then randomized to their preselected conventional-care treatment or to azacitidine. Within this study, patients preselected for less-intensive therapy and then randomized to receive azacitidine or best supportive care were used for RCT data in our analyses. Data from the same study comparing intensive therapy vs best supportive care were considered observational, as patients did not undergo a formal randomization to receive best supportive care vs intensive therapy. Eleven studies, all classified as observational, addressed the comparison between intensive antileukemic therapy and best supportive care.^{62,64,85-93} These studies provided evidence for mortality and serious adverse events. Ten studies addressed the comparison between less-intensive antileukemic therapy and best supportive care.^{62,64,88-90,92,94-97} These studies provided evidence for mortality, hospitalization, and serious adverse events. The EtD framework for this recommendation is available online at <https://guidelines.gradepro.org/profile/Lfz8s2r0kpE> and <https://guidelines.gradepro.org/profile/Uiwz0FeE2z8>.

Benefits. The panel judged that antileukemic therapy, compared with best supportive care, provides a benefit. For the comparison between intensive antileukemic therapy and best supportive care, low-quality evidence suggests that the hazard of death for patients who receive intensive antileukemic therapy may be 0.36 times that of the patients who receive best supportive care, over time (HR, 0.36; 95% confidence interval, 0.26-0.50).^{62,64,85-93} Low-quality evidence suggests that the risk of death for patients who

receive intensive antileukemic therapy may be lower than that of the patients who receive best supportive care at 30 days,^{62,88,89,92,93} at 6 months,^{86,91} and at 1 year^{64,86,87,90-92} (relative risk [RR] [95% confidence interval], 0.28 [0.14-0.58] at 30 days, 0.57 [0.45-0.72] at 6 months, and 0.69 [0.60-0.80] at 1 year).

For the comparison between less-intensive antileukemic therapy and best supportive care, moderate-quality evidence from randomized clinical^{64,94,97} trials and low-quality evidence from observational studies^{62,96} suggests the likelihood of a lower risk of death over time for patients who receive less-intensive antileukemic therapy than in those who receive best supportive care (HR [95% confidence interval], 0.74 [0.60-0.91] for randomized trials and 0.22 [0.16-0.29] from observational studies). Very low-quality evidence suggests that the risk of death of patients who receive less-intensive antileukemic therapy compared with that of patients who receive best supportive care may be lower at 30 days^{62,88,89,92} (RR, 0.45; 95% confidence interval, 0.25-0.81), and moderate-quality evidence suggests that it is likely lower at 6 months^{94,95} (RR, 0.76; 95% confidence interval, 0.63-0.92) and 1 year^{64,94} (RR, 0.85; 95% confidence interval, 0.77-0.94). The studies not included in the meta-analyses⁹⁸⁻¹¹⁵ reported outcomes similar to those described herein.

With consideration of the quality of evidence and the thorough meta-analysis, the data presented herein confirm what many practitioners, if not patients, know from experience: that **any therapy is better than no therapy if the goal is prolongation of life, even in an older, less “fit” patient cohort.**¹¹⁷ These studies and others demonstrate that with careful consideration by providers regarding patients’ tolerance of more- or less-intensive therapy, treatment beyond best supportive care extends survival of older AML patients. In fact, the principal cause of death in this population, even in older subjects, is disease rather than treatment-related mortality¹¹⁸ or noncancer mortality. For the observational studies, the panel acknowledges the likely selection bias that contributed to benefits for those patients receiving antileukemic therapy compared with those receiving best supportive care. The panel also recognizes that the definition of a “candidate” for such therapy includes a thorough understanding and acknowledgment of patient goals.

Harms and burden. For the comparison between intensive antileukemic therapy and best supportive care, low-quality evidence suggests that the risk of febrile neutropenia is likely higher with intensive antileukemic therapy than with best supportive care⁶⁴ (RR [95% confidence interval], 1.13 [0.57-2.21]). For the comparison between less-intensive antileukemic therapy and best supportive care, very low-quality evidence suggests that there may be an increased risk of febrile neutropenia and pneumonia with less-intensive antileukemic therapy. Low-quality evidence suggests that hospitalization may be 2 days longer, on average, when patients receive less-intensive antileukemic therapy rather than best supportive care.⁹⁰ In addition, patients who receive antileukemic therapy may experience more burden related to how the treatment is administered, particularly the intensive antileukemic therapy.

Contextualizing the ramifications of treatment is a critical part of the physician role in chemotherapy consent. Many patients approach therapy with apprehension, keeping in mind the classical toxicities of treatment like nausea, infection, and bleeding. These analyses demonstrate that for patients receiving either intensive or less-intensive therapy, treatment may be associated with higher rates of febrile neutropenia and hospitalizations. This finding is consistent with data showing that, even for patients with pancytopenia, severe neutropenia accompanies antileukemic therapy when either intensive or less-intensive agents are used. However, the analyses show that the magnitude of additional harm attributable to therapy is small. Such information should inform conversations with patients.

Patients who choose to be treated need to know that hospitalization or complications of therapy at some point, even with less intensive treatment, is more likely. Though the increase in risk may be small given the inherent complications of untreated disease, careful consideration of patient comorbidities, values, and resources should guide treatment decision-making.

Protocols for the prevention and management of febrile neutropenia largely derive from patients treated intensively but are applicable to patients receiving less-intensive treatment given the validity of similar management of the same underlying disease with the same degree of adverse event, even with different provoking factors. The panel acknowledges that in unblinded studies, patients receiving antileukemic therapy and best supportive care may have also received differential management of complications, including recommendation for hospitalization.

Other EtD criteria and considerations. Three studies addressed patients’ values and preferences regarding the outcomes of interest.^{116,119,120} These showed that patients placed a high value on achieving CR (health state median, 0.70, on a scale from 0 to 1, where 0 is dead and 1 is totally healthy)¹¹⁶ and consider relapse an outcome with a negative value (health state and utility ranged from 0.10 to 0.50 across studies).^{116,119,120} The panel judged that patients are likely to place a high value on the potential benefits of the treatment, as well as on being offered treatment when there is no certainty about the benefits. [...]

Recommendation 2 (conditional recommendation based on low certainty in the evidence of effects ⊕⊕○○)

*For older adults with newly diagnosed AML considered candidates for intensive antileukemic therapy, the ASH guideline panel **suggests intensive antileukemic therapy over less-intensive antileukemic therapy.***

Hintergrund

Summary of the evidence. There were 20 studies addressing this question, reported in 21 publications,^{54,62,64,76,80,90,92,101,104,121-132} the majority of which were observational.^{54,62,76,80,90,92,101,104,121-132} One study was an RCT⁶⁴ in which patients in the standard-of-care arm were preselected by their physicians to receive either intensive (induction) therapy, less-intensive therapy, or best supportive care, vs less-intensive therapy with azacitidine. For this study, for outcomes in which the researchers presented data comparing intensive therapy to azacitidine among patients preselected for intensive therapy, we used this as RCT data. For outcomes in which all standard of care was combined, we used data as observational. Studies provided data about mortality, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, serious adverse events, and hospitalization.

Benefits. Very low-quality evidence suggests that patients who receive intensive antileukemic therapy may be at lower risk of death than those who receive less-intensive antileukemic therapy, over time (HR, 0.78; 95% confidence interval, 0.69-0.89).^{62,80,90,101,104,121,124,125,129,132}

Very low-quality evidence suggests that the risk of death may also lower at 1 year (risk ratio, 0.93; 95% confidence interval, 0.85-1.01).^{54,62,76,90,92,104,121,123,127-129,132} Low-quality evidence suggests the likelihood that patients who receive intensive antileukemic therapy are 6.6 times more likely to receive an allo-HSCT than those who receive less-intensive antileukemic therapy (risk ratio, 6.65; 95% confidence interval, 4.13-10.71).

Very low-quality evidence suggests that, counterintuitively, those who receive more-intensive antileukemic therapy may be less likely to have pneumonia (RR, 0.25; 95% confidence interval, 0.06-0.98) than those receiving less-intensive therapy, up to 2 years.⁶⁴ The panel was limited by the lack of randomized data addressing this critical question of whether older patients considered fit for chemotherapy actually have outcomes superior to those of similar patients receiving less-intensive therapy. Historically, treatment of older adults with AML involved a subjective determination of whether a patient was considered fit for intensive chemotherapy, and if the patient was considered fit, the recommendation was generally to proceed with intensive chemotherapy. Although fitness is still a major factor driving initial treatment recommendations, the consideration for intensive chemotherapy over a less-intensive regimen includes a more holistic assessment of the most appropriate induction regimen and is driven by the physician's assessment of disease and patient characteristics and by an analysis of patient goals in the context of anticipated outcomes with each treatment approach. For example, patients with certain adverse molecular characteristics, such as a TP53 mutation, may not be offered intensive chemotherapy out of a belief by treating physicians that it is not likely to benefit these patients more than less-intensive approaches, such as hypomethylating agents.¹³³

Although those who receive more-intensive antileukemic therapy are more likely to proceed with stem cell transplant than those who receive less-intensive therapy, the difference may be due to factors influencing the decision regarding initial treatment rather than a higher success rate with intensive chemotherapy, although a higher efficacy (eg, remission) enabling transplant is quite possible.

Newly approved therapeutic approaches, including hypomethylating agents combined with venetoclax as well as targeted therapies, may increase the efficacy of less-intensive therapies (but may also increase their intensity) and thus mandate a reexamination of this question.¹³⁴ The seemingly paradoxical lower death rate, cumulative lower adverse events, and lower pneumonia rates with intensive chemotherapy from 1 study may be due to a more common, faster, or more complete return to normal hematopoiesis than was achieved with formerly (but not necessarily currently) available nonintensive therapies.

Harms and burden. Very low-quality evidence suggests that patients who receive intensive antileukemic therapy may be more likely to experience treatment-emergent adverse events, particularly during the induction phase of therapy (RR, 1.34; 95% confidence interval, 1.03-1.75),⁷⁹ and to be hospitalized for longer (mean difference, 6.84 days; 95% confidence interval, 3.44-10.24)⁷⁶ than patients who receive less-intensive antileukemic therapy. Patients who receive intensive antileukemic therapy must receive it in the hospital, which is a burden to the patients and the system compared with less-intensive antileukemic therapy.

Insofar as nonintensive chemotherapy can be administered more often in the outpatient setting, it is expected that intensive chemotherapy, with its attendant myelosuppression and gastrointestinal toxicity

requiring hospitalization, would lead to a longer time in the hospital. Moreover, many patients given nonintensive chemotherapy would not be considered intensive care unit (ICU) candidates based on personal goals of care. However, exposure to intensive chemotherapy tends to be brief compared with the indefinitely repetitive cycles of nonintensive therapy. Such ongoing therapy may be difficult for patients to tolerate psychologically, physically, and financially.

[...]

Conclusions and research needs for this recommendation.

The panel determined that there may be a net benefit of intensive antileukemic therapy over less-intensive antileukemic therapy in older adults with AML who are candidates for intensive antileukemic therapy. This recommendation places a high value on the potential benefits of intensive over less-intensive antileukemic therapy. Even though there is low to very low-quality evidence of such benefits, there is no higher-quality evidence that less-intensive antileukemic therapy results in better health outcomes. Although values and preferences are likely to vary, it is likely that most patients value the uncertain benefits more than the uncertain harms. [...]

The evidence includes patients with both intermediate and poor prognosis. Because of the way in which studies are reported, we could not separate these subgroups. Even though at the study level there seem to be no differences in outcomes between them, the panel believes that studies that explore this issue at the patient level (randomized controlled trials and observational studies with proper subgroup analyses and systematic reviews with individual patient data) may help inform this question when these recommendations are revised and updated.

Finally, the panel felt strongly that use of **potentially more efficacious combination therapies that may be less intensive than traditional, “3 1 7” cytotoxic therapy, particularly those based on the addition of venetoclax, could alter these conclusions.** However, supportive randomized data are not currently available, and the addition of new agents may increase the toxicity of so-called nonintensive therapies. The panel advocated for future research priorities focusing on better determination of “fitness” for intensive chemotherapy, as **the panel could not clearly define a patient population “unfit” for intensive chemotherapy, despite models that have been developed to help in this determination.**

Recommendation 3 (conditional recommendation based on low certainty in the evidence of effects ⊕⊕○○)

For older adults with AML who achieve remission after at least a single cycle of intensive antileukemic therapy and who are not candidates for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT; allo-HSCT), the ASH guideline panel suggests postremission therapy over no additional therapy.

Remarks: In some settings, patients may receive 2 cycles of intensive antileukemic therapy even if they achieve remission after the first one. In those settings, the panel considered the second cycle of intensive therapy to be postremission therapy.

Hintergrund

Twelve studies addressing different postremission therapy strategies informed this question. In 2 studies, researchers compared no postremission therapy to 1 cycle of consolidation therapy (evidence profile 1). One was a RCT in which researchers reported mortality and time to recurrence in 297 participants,¹³⁸ and another was an observational study in which researchers reported time to recurrence in 132 participants.¹³⁹ In 1 observational study, researchers reported the outcomes for 48 patients who received 1 cycle of consolidation plus 1 cycle of postremission therapy with gemtuzumab ozogamicin or 1 cycle of consolidation therapy plus autologous HSCT (auto-HSCT; evidence profile 2).¹⁴⁰

In 4 studies, 3 RCTs with 258 participants^{70,141,142} and 1 observational study with 126 patients,¹⁰⁶ researchers compared mortality and time to recurrence between patients who received 2 cycles of consolidation therapy and patients who received 1 cycle (evidence profile 3). In 1 RCT, researchers compared the outcomes of 6 cycles of ambulatory postremission therapy vs those of 1 cycle of consolidation therapy in 164 participants (evidence profile 4).⁶⁶ In 1 RCT, researchers compared 3 cycles of postremission therapy with those of 2 cycles of consolidation plus auto-HSCT in 25 participants (evidence profile 5).¹⁴³ In 1 RCT, researchers compared 3 cycles of postremission therapy with gemtuzumab ozogamicin vs no therapy in 232 participants (evidence profile 6).¹⁴⁴ In 2 observational studies, researchers compared auto-HSCT vs no therapy in 503 patients (evidence profile 7).^{145,146}

Benefits. Patients who receive more postremission therapy seem to do better than patients who receive less postremission therapy. There is moderate-quality evidence that patients who receive 1 cycle of consolidation have lower mortality (RR, 0.96; 95% confidence interval, 0.89-1.03), have a longer survival

time by a median of 3 months and a longer time to recurrence by a median of 1 month than patients who do not receive consolidation.¹³⁸

Low-quality evidence suggests that patients who receive 6 months of low-dose outpatient ambulatory postremission therapy may have 0.63 times the risk of dying (95% confidence interval, 0.64-1.07) and moderate-quality evidence of borderline significance suggests that they have 0.66 times the risk of recurrence (95% confidence interval, 0.44-1) than people who receive 1 cycle of intensive inpatient consolidation therapy. There is also moderate-quality evidence that the risk of febrile neutropenia is lower with 6 cycles of low-dose outpatient ambulatory postremission therapy (RR, 0.39; 95% confidence interval, 0.30-0.52).⁶⁶

Low-quality evidence suggests that patients who do not receive postremission therapy may have higher mortality than those who receive 3 cycles of gemtuzumab ozogamicin (RR, 1.05; 95% confidence interval, 0.89-1.24).¹⁴⁴ Very low-quality evidence suggests that patients who do not receive consolidation therapy may have a higher risk of death (RR, 1.75; 95% confidence interval, 0.96-3.20) and a higher risk of recurrence (RR, 2.24) than patients who receive auto-HSCT.^{145,146}

Although the data demonstrate that postremission therapy is of modest benefit for older patients who achieve CR following intensive induction chemotherapy, the best postremission strategy, in terms of both the chemotherapy regimen and treatment duration, remains to be determined. The use of allogeneic hematopoietic cell transplantation as a postremission curative therapy in older patients has increased with the development of reduced-intensity conditioning regimens, but no RCTs have compared this treatment modality to chemotherapy in older adults. This treatment modality, however, is used in a minority of patients, whereas the majority of older patients receive either chemotherapy or no postremission treatment, leaving open the question of relative efficacy. The greater part of research efforts to date related to older adults with AML has been directed at improving the induction strategy and the identification of novel agents and their addition to low-intensity or high-intensity therapy. The panel considers it a priority and an opportunity to design and conduct clinical trials that will identify the best postremission strategy/strategies.

Harms and burden. Very low-quality evidence suggests the possibility of greater harms of more postremission therapy than less postremission therapy. In addition, patients who receive more postremission therapy have the additional burden of such therapies. The panel recommends that in addition to discussions with patients regarding prolonging survival and treatment-related mortality associated with any postremission modality, decisions about postremission treatment should include the patient's expectations in relation to the intensity of postremission therapy, the patient's social circumstances, the impact on the patient's quality of life, and the availability of family support.

Conclusions and research needs for this recommendation.

[...] The panel acknowledged that **the evidence is not sufficient to make a recommendation for a specific number of cycles beyond 1 cycle.** It is likely that there is little variability among patients in the value of prolonged survival and remaining in remission for a longer time. Postremission therapy is likely to be accepted by all stakeholders. The panel also recognized that maintenance therapy with a hypomethylating agent may be an alternative to or improvement over traditional consolidation therapy, based on a recent randomized study showing a survival advantage to a maintenance hypomethylating agent following intensive, induction chemotherapy.¹⁴⁷

The panel highlighted the unmet need for well-conducted prospective and standardized research to inform this recommendation. **The definition of "postremission" and the therapy regimens vary considerably across settings,** which was reflected in the studies used to inform this recommendation. [...]

Recommendation 4a (conditional recommendation based on moderate certainty in the evidence of effects ⊕⊕○○)

For older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy but not for intensive antileukemic therapy, the ASH guideline panel suggests using either of the options when choosing between hypomethylating-agent monotherapy and low-dose-cytarabine monotherapy

Recommendation 4b (conditional recommendation based on low certainty in the evidence of effects ⊕⊕○○)

For older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy (such as hypomethylating agents [azacitidine and decitabine] or low-dose cytarabine) but not for intensive antileukemic therapy, the ASH guideline panel suggests using monotherapy with 1 of these drugs over a combination of 1 of these drugs with other agents.

Remarks: For patients treated with combination therapy, the agents for which there is evidence of effectiveness are low-dose cytarabine in combination with glasdegib, based on a small randomized trial, and hypomethylating agents or low-dose cytarabine in combination with venetoclax, based on promising data from phase 2 trials. These recommendations may change (favoring combination therapies over monotherapy) with upcoming reporting of results from randomized trials.

Hintergrund

Twenty studies^{64,96,101,122,125,130,148-168} informed this recommendation question. For Recommendation 4a, 3 RCTs provided evidence for the comparison between azacitidine monotherapy and low-dose cytarabine monotherapy,^{64,101,130} and 1 RCT¹⁵⁶ and 1 observational study¹⁵⁵ compared the effects of low-dose cytarabine monotherapy with the effects of decitabine monotherapy. In addition, there was 1 observational study comparing the effects of low-dose cytarabine monotherapy and either 1 of the hypomethylating agents.⁹⁶ Within the category of hypomethylating agents, 3 observational studies compared the effects of decitabine monotherapy and azacitidine monotherapy.^{153,159,162} We did not find any randomized data comparing 5-day and 10-day decitabine monotherapy that met inclusion criteria (though 1 study of 71 patients¹⁶⁹ undergoing Bayesian randomization to 5-day or 10-day decitabine monotherapy showed similar overall response rates and OS) and thus were not able to make formal recommendations about these 2 decitabine regimens. Similarly, although there were some data suggesting superiority of azacitidine to decitabine, we did not find a compelling difference between the 2 drugs, and the panel does not recommend 1 drug over the other.

For Recommendation 4b, 6 RCTs compared low-dose cytarabine monotherapy with low-dose cytarabine combination,^{148-150,152,154,161} 3 RCTs compared the effects of azacitidine monotherapy with those of azacitidine combinations^{151,157,158} and 1 RCT compared the effects of decitabine monotherapy with a decitabine combination.¹⁶⁰ In addition, 1 observational study compared the effects of low-dose cytarabine combination and hypomethylating agents.¹²²

Benefits. The evidence profiles present detailed results regarding how each of the interventions compares to others. Here, we focus on the benefits relevant to the comparisons for which recommendations were made. When azacitidine monotherapy is compared with low-dose cytarabine monotherapy, patients who receive azacitidine monotherapy probably have a lower risk of death over time (HR, 0.81; 95% confidence interval, 0.63-1.04)^{64,103} and a lower risk of death at 2 years (risk ratio, 0.78; 95% confidence interval, 0.64-0.94) (moderate-quality evidence). The panel judged that these potential benefits particularly when considering death over time, are minimal. When low-dose cytarabine monotherapy is compared with a low-dose cytarabine combination, patients who received low-dose cytarabine may have a lower risk of febrile neutropenia (risk ratio, 0.51; 95% confidence interval, 0.25-1.03) (low-quality evidence).^{150,154,161} The panel considered these benefits small in the context of largely unsuccessful combination partners.

Although the panel considered hypomethylating agents and low-dose cytarabine to be on a par with each other, certain clinical situations exist that might favor the use of 1 of the agents. For patients with adverse disease biology, including complex karyotype, history of myelodysplastic syndromes, and TP53 mutations, hypomethylating agents are favored, as the clinical efficacy of these agents is considered agnostic to adverse biological subtypes of AML. AML with adverse biology is considered resistant to chemotherapy, thus making low-dose cytarabine less favored. Similarly, patients with a recent exposure to hypomethylating agents as treatment of antecedent hematological conditions are not likely to respond to induction with another hypomethylating agent, and cytarabine can be considered in this situation, though rigorous data supporting this approach are lacking.¹⁷⁰

With regard to combination therapies, low-dose cytarabine-based combination therapies have largely not shown an important benefit compared with low-dose cytarabine monotherapy, and combinations should not be used unless there is evidence through randomized data from large phase 3 trials to support their use. Preliminary reports from the phase 3 VIALE-C trial, in which AML patients considered ineligible for intensive chemotherapy were randomized to low-dose cytarabine vs low-dose cytarabine and venetoclax, show no difference in survival for the combination vs monotherapy (a median of 7.2 months vs 4.1 months, P 5 .11). The combination of low-dose cytarabine and glasdegib was tested in a randomized phase 2 study, with a survival advantage for the combination. However, the relatively small number of patients enrolled in the study makes it difficult to generalize these data. For hypomethylating-based combinations, the compelling data showing high response rates from early-phase trials of venetoclax combined with hypomethylating agents have led to widespread adoption of this regimen. Preliminary reports from the phase 3 VIALE-A study, in which AML patients considered ineligible for intensive chemotherapy were randomized to azacitidine vs azacitidine and venetoclax, report a CR/CRi and an OS advantage to the combination (though no data have been made available at the time of this publication). These guidelines will be updated when data from phase 3 trials are formally reported. **Gemtuzumab ozogamicin has been approved as monotherapy in older patients with AML. However, there are no randomized data**

comparing it to other monotherapy regimens. The efficacy of gemtuzumab ozogamicin is also limited for patients with adverse disease biology.

Harms and burden. There was moderate-quality evidence suggesting the likelihood that no important differences in harms exist between azacitidine monotherapy and low-dose cytarabine monotherapy. There was high-quality evidence that decitabine monotherapy results in a higher risk of neutropenia than low-dose cytarabine monotherapy (risk ratio, 1.61; 95% confidence interval, 1.16-2.27) and moderate-quality evidence that it likely results in a higher risk of febrile neutropenia (risk ratio, 1.30; 95% confidence interval, 0.96-1.75). With regard to Recommendation 4a, the panel did not find any harm in choosing 1 regimen over the other and suggests that treatment decisions should be based on disease biology and other factors, as discussed in the previous and next sections. For Recommendation 4b, the majority of data did not favor combination therapies over monotherapy largely due to similar efficacy and the potential for more toxicity.

[...]

Conclusions and research needs for this recommendation.

The panel concluded that there is insufficient evidence of important benefits in choosing between hypomethylating agents and low-dose cytarabine. In addition, **the conditional recommendation for either of the options acknowledges that issues regarding disease biology, patient values and preferences, acceptability, and feasibility are likely to vary importantly across settings and that the balance of potential desirable and undesirable consequences does not favour either treatment approach.**

The panel concluded that there is **insufficient evidence that adding a secondary agent to any of the monotherapies results in an important benefit** and that toxicity and expense need to be weighed when combination regimens are being considered. However, **2 regimens can be considered for combination therapies. Although low-dose cytarabine combined with glasdegib** did demonstrate a moderate survival benefit compared with low-dose cytarabine monotherapy, the unexpectedly low CR rate in the control arm, in addition to the added costs, have to be considered against the potential benefits.

Venetoclax combinations also have been approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of older adults with AML. **The panel did not consider these data in depth as part of the recommendations, because results from ongoing randomized trials, with a deeper consideration of toxicities and benefits, are still pending** (azacitidine, clinical trial NCT02993523; cytarabine, clinical trial NCT03069352).

The panel highlighted the **need for additional randomized data regarding less-intensive approaches to treating older patients with AML, particularly for combinations that include agents targeting specific genetic abnormalities.**

Recommendation 5 (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects ⊕○○○)

For older adults with AML who achieve a response after receiving less-intensive therapy, the ASH guideline panel suggests continuing therapy indefinitely until progression or unacceptable toxicity over stopping therapy.

Hintergrund

Summary of the evidence. We did not find any comparative studies addressing this question in older adults with AML. The panel used 2 sources of indirect evidence to inform the judgments regarding desirable and undesirable effects. First, 2 RCTs compared the outcomes for patients who received less-intensive antileukemic therapy with those for patients who received conventional care, including best supportive care.^{64,101} In both studies, patients received at least 6 cycles of azacitidine for 7 consecutive days (each cycle was 28 days). The researchers do not describe how many patients achieved a response after a specific number of cycles (and thus, we could not determine how many cycles beyond response patients received) and report only that, overall, 27.8% of patients achieved a hematologic response (CR or CRi) in 1 study⁶⁴ and 18% did in the other study.¹⁰¹

Second, we conducted a survey among the panel members to systematically collect their experiences. The survey was based on the panelists' best recollection of experiences because it was not feasible to collect information from clinical records given the timelines for the development of these guidelines.

Benefits. Based on the systematic collection of panel members' experience, there is very low certainty evidence that continuing therapy indefinitely may result in longer survival and sustained responses. The difference was estimated to be ;10% in survival up to 2 years. The panel judged that the magnitude of these benefits was moderate.

No study has prospectively demonstrated that continuing less intensive therapy beyond best response ad infinitum provides a survival or quality-of-life advantage over stopping therapy at a defined time point after best response. Continuing less-intensive therapy beyond best response has become a de facto

standard of care based, however, on the design of clinical trials in older adults with AML, in which this practice is supported, the noncurative nature of these agents, and the personal experience of providers. Anecdotally, for patients for whom less-intensive therapy was stopped following CR, relapse occurred shortly thereafter, and reinstatement of the same less-intensive therapy was unsuccessful in re-achieving CR. A survey among panel members reinforced these facts, as almost 100% of members reported continuing therapy until progression or toxicity.

Harms and burden. The collection of the panel members' experience suggested similar proportions of patients and caregivers who are perceived to experience an acceptable burden when continuing treatment.

The panel decided that the potential benefit of continuing therapy beyond best response was sufficient to justify the additional toxicities, costs, and patient and provider burden associated with the additional therapy. However, the panel acknowledged that the potential consequences of continuing therapy were not completely dismissible, estimating in a survey of panel members that 30% of patients would have a poor quality of life and 48% of caregivers would have an unacceptable burden whether therapy continued indefinitely or was finite, and urged further prospective study of the value of continuing therapy that would include these endpoints.

[...]

Conclusions and research needs for this recommendation.

The panel determined that there is likely to be a net benefit of continuing therapy indefinitely until progression or unacceptable toxicity over stopping therapy in older adults with AML who achieve a response after receiving less-intensive therapy. The conditional recommendation places a high value on the potential benefits of survival when therapy is continued indefinitely and on the acceptability of the intervention to clinicians and researchers, who seem to continue therapy as the default option. It also places a lower value on the moderate costs that are likely to result from continuing therapy indefinitely and considers there to be clinical equipoise in quality of life and functional status between these 2 strategies.

[...]

There was general agreement among panel members that **any retrospective study** attempting to show an advantage to continuing therapy indefinitely until progression or toxicity vs stopping therapy at a finite time point **would likely report findings that are unreliable and not valid, as selection bias and confounding by indication for subjects included in each study arm could not be controlled for adequately.**

Recommendation 6 (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects ⊕○○○)

For older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy (including those receiving end-of-life care or hospice care), the ASH guideline panel suggests having red blood cell (RBC) transfusions be available over not having transfusions be available. There may be rare instances where platelet transfusions may be of benefit in the event of bleeding, but there are even less data to support this practice and it is anticipated that platelet transfusions will have little or no role in end-of-life or hospice care.

Hintergrund

We did not find any comparative studies addressing this question in older adults with AML. The panel decided to use indirect evidence, obtained from 2 published systematic reviews of the literature, neither of which was focused on older adults with AML, to inform this question.^{163,164} The first systematic review focused on the effects of RBC transfusions for patients receiving palliative care.¹⁶³ The mean age of patients included in the studies ranged from 64 through 70 years, and it was specified (only in some of the studies) that the patients had terminal malignancies or advanced nonmalignant disease.

The second systematic review focused on the effects of transfusions, both RBC and platelets, in palliative-care patients with cancer.¹⁶⁴ The authors described the outcomes for patients of all ages, with hematological malignancies and solid tumors. The outcomes of interest were measured in different ways across studies and therefore could only be summarized narratively. For most of these outcomes, there are only noncomparative data, given that most of the studies included in both systematic reviews were case series.

Benefits. The evidence about benefits was obtained from case series of patients receiving RBC transfusions. Very low-quality evidence suggests that the median or mean survival after transfusion may range from 42 days to 3 months; however, 3 of the 4 studies reported a time of ,50 days. There is also very low-quality evidence that transfusions may yield an improvement in well-being scores. One study reported a change from 4.2 to 5.8 and another from 3.9 to 6.0 (measured using a 10-point visual analog scale, with higher scores reflecting improved well-being). The proportion of patients for whom an improvement in well-being was reported (by the patients themselves or the clinicians) was 65% in 1 study and 51.4% in another. Finally, there is very low-quality evidence that 70% of patients may perceive an improvement in fatigue after transfusion. The panel judged that the magnitude of these benefits was moderate.

In addition to potential improvements in well-being and fatigue, the panel determined that 1 of the most important reasons to allow transfusions for older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy is that it may help facilitate timely hospice enrollment for the transfusion dependent, as many hospice programs do not allow transfusions. Moreover, the lack of evidence that such transfusions prolong life for patients at this stage argues that for patients who experience quality-of-life benefits, they are palliative and not disease focused.

Harms and burden. The studies did not measure burden on patients and caregivers or potential downsides of transfusions. The panel felt that the most important considerations were complications that may lead to hospitalization and burden but that the effects of transfusions on these were likely to be small.

The panel specifically pointed out 2 issues that should be considered when transfusion are advised for older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy, following an established framework for risk consideration for transfusions. First, to initiate or continue these, patients need to show some benefit in terms of well-being. Second, patients need to understand, especially when they are in hospice, that such transfusions come with a “package” of potential downsides. This includes need to travel to clinics, potential transfusion reactions, and well-meaning but anxietyprovoking potential reassessments of goals of care by transfusion providers. Indeed, days spent in the outpatient clinic has been successfully used as a proxy for poor quality of life for older adults with AML.¹²⁵

[...]

Limitations of these guidelines

The limitations of these guidelines are inherent in the low or very low certainty in the evidence we identified for many of the questions. Much of the management of older adults with AML is based on single-arm trials or observational studies. Far more randomized trials have reported results that do not favor 1 approach compared with another than have clearly demonstrated superior outcomes for a new treatment. **As the criteria for data consideration in these recommendations included and prioritized randomized studies over single-arm trials, the panel was limited in supporting certain strategies that have widespread use despite the lack of high-quality data. Consequently, these guidelines could not adequately address the use of certain molecularly targeted agents in up-front therapy for older adults with AML.**

There are **many nuanced or controversial aspects of the management of AML in older adults that were not covered in these guidelines, either due to lack of data to make a formal recommendation, or to the guideline-development process**, in which the panel winnowed down an initial list of 30 potential question to the 6 they felt most important to address.

Referenzen

62. Bories P, Bertoli S, Bérard E, et al. Intensive chemotherapy, azacitidine, or supportive care in older acute myeloid leukemia patients: an analysis from a regional healthcare network. *Am J Hematol.* 2014;89(12):E244-E252.
64. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with $\geq 30\%$ blasts. *Blood.* 2015;126(3):291-299.
70. Schlenk RF, Frohling S, Hartmann F, et al; AML Study Group Ulm. Phase III study of all-trans retinoic acid in previously untreated patients 61 years or older with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2004;18(11):1798-1803.
85. Cannas G, Fattoum J, Boukhit M, Thomas X. Economic analysis of blood product transfusions according to the treatment of acute myeloid leukemia in the elderly. *Transfus Clin Biol.* 2015;22(5-6):341-347.
86. McMullin MF, MacKenzie G. Survival from acute myeloid leukaemia in patients over 55 years of age in Northern Ireland: a discrete population. *Hematology.* 2001;6(2):103-110.
87. Rodrigues CA, Chauffaille ML, Pelloso LA, et al. Acute myeloid leukemia in elderly patients: experience of a single center. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36(6):703-708.
88. Semochkin SV, Tolstykh TN, Arkhipova NV, et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemias in adults according to the data of municipal hematology departments in Moscow [in Russian]. *Ter Arkh.* 2015;87(7):26-32.
89. Strasser-Weippl K, Schreder M, Zojer N, et al. Treatment outcome in AML: a single-centre experience in an unselected patient cohort. *Memo.* 2012;5(2): 134-140.
90. van der Helm LH, Scheepers ER, Veeger NJ, et al. Azacitidine might be beneficial in a subgroup of older AML patients compared to intensive chemotherapy: a single centre retrospective study of 227 consecutive patients. *J Hematol Oncol.* 2013;6:29.
91. Yang H, Niu JH, Zhu CY, et al. Analysis of efficacy and prognosis of induction chemotherapy in 76 elderly patients with acute myeloid leukemia (non-APL) [in Chinese]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2014;22(4):957-964.
92. Yi HG, Lee MH, Kim CS, et al; Gyeonggi/Incheon Branch, The Korean Society of Hematology. Clinical characteristics and treatment outcome of acute myeloid leukemia in elderly patients in Korea: a retrospective analysis. *Blood Res.* 2014;49(2):95-99.
93. Zheng ZH, Hu JD, Liu TB, et al. Efficacy of remission induction chemotherapy and prognostic analysis in elderly patients with acute myeloid leukemia [in Chinese]. *Chung Hua Hsueh Yeh Hsueh Tsa Chi.* 2012;33(2):79-83.
94. Amadori S, Suci S, Selleslag D, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: Results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):972-979.
95. Becker H, Suci S, Ruter BH, et al. Decitabine versus best supportive care in older patients with refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEBt) - results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group (GMDSSG). *Ann Hematol.* 2015;94(12):2003-2013.
96. Kanakasetty GB, Chethan R, Lakshmaiah KC, et al. Treatment patterns and comparative analysis of non-intensive regimens in elderly acute myeloid leukemia patients-a real-world experience from India. *Ann Hematol.* 2019;98(4):881-888.
97. Lubbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):1987-1996.
101. Fenaux P, Muftic GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):562-569.
106. Kim SJ, Cheong JW, Kim DY, et al; Korean Society of Hematology AML/MDS Working Party. Role of induction and consolidation chemotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients. *Int J Hematol.* 2014;100(2):141-151.
122. Boddu PC, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach. *Cancer.* 2017;123(16):3050-3060.
130. Seymour JF, Dohner H, Butrym A, et al. Azacitidine improves clinical outcomes in older patients with acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes compared with conventional care regimens. *BMC Cancer.* 2017;17(1):852.
138. Buchner T, Hiddemann W, Berdel WE, et al; German AML Cooperative Group. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4496-4504.
139. Prebet T, Boissel N, Reutenauer S, et al; Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia (CBF AML) intergroup. Acute myeloid leukemia with translocation (8;21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4747-4753.
140. Capelli D, Chiarucci M, Poloni A, et al. Mobilization-driven postconsolidation therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: feasibility and efficacy of autologous stem cell transplantation versus low-dose gemtuzumab ozogamicin. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(9):1399-1406.
141. Pigneux A, Perreau V, Jourdan E, et al. Adding lomustine to idarubicin and cytarabine for induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: the BGMT 95 trial results. *Haematologica.* 2007;92(10):1327-1334.

142. Schlenk RF, Frohling S, Hartmann F, et al. Intensive consolidation versus oral maintenance therapy in patients 61 years or older with acute myeloid leukemia in first remission: results of second randomization of the AML HD98-B treatment Trial. *Leukemia*. 2006;20(4):748-750.
143. Miyamoto T, Nagafuji K, Fujisaki T, et al; Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT). Prospective randomization of post-remission therapy comparing autologous peripheral blood stem cell transplantation versus high-dose cytarabine consolidation for acute myelogenous leukemia in first remission. *Int J Hematol*. 2018;107(4):468-477.
144. Loewenberg B, Beck J, Graux C, et al; Swiss Group for Clinical Cancer Research Collaborative Group (SAKK). Gemtuzumab ozogamicin as postremission treatment in AML at 60 years of age or more: results of a multicenter phase 3 study. *Blood*. 2010;115(13):2586-2591.
145. Heini AD, Berger MD, Seipel K, et al. Consolidation with autologous stem cell transplantation in first remission is safe and effective in AML patients above 65 years. *Leuk Res*. 2017;53:28-34.
146. Versluis J, Hazenberg CLE, Passweg JR, et al; HOVON and SAKK Leukemia Groups. Post-remission treatment with allogeneic stem cell transplantation in patients aged 60 years and older with acute myeloid leukaemia: a time-dependent analysis. *Lancet Haematol*. 2015;2(10):e427-e436.
147. Wei AH, Dohner H, Pocock C, et al. The QUAZAR AML-001 Maintenance Trial: Results of a phase III international, randomized, double-blind, placebo-controlled study of CC-486 (oral formulation of azacitidine) in patients with acute myeloid leukemia (AML) in first remission [abstract]. *Blood*. 2019; 134(suppl 2). Abstract LBA-3.
148. Burnett AK, Hills RK, Hunter A, et al. The addition of arsenic trioxide to low-dose Ara-C in older patients with AML does not improve outcome. *Leukemia*. 2011;25(7):1122-1127.
149. Burnett AK, Hills RK, Hunter AE, et al; UK National Cancer Research Institute AML Working Group. The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. *Leukemia*. 2013;27(1):75-81.
150. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2019;33(2):379-389.
151. Craddock CF, Houlton AE, Quek LS, et al. Outcome of azacitidine therapy in acute myeloid leukemia is not improved by concurrent vorinostat therapy but is predicted by a diagnostic molecular signature. *Clin Cancer Res*. 2017;23(21):6430-6440.
152. Dennis M, Russell N, Hills RK, et al. Vosaroxin and vosaroxin plus low-dose Ara-C (LDAC) vs low-dose Ara-C alone in older patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125(19):2923-2932.
153. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):216-228.
154. Dohner H, Lubbert M, Fiedler W, et al. Randomized, phase 2 trial of low-dose cytarabine with or without volasertib in AML patients not suitable for induction therapy. *Blood*. 2014;124(9):1426-1433.
155. Jacob LA, Aparna S, Lakshmaiah KC, et al. Decitabine compared with low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a pilot study of safety, efficacy, and cost-effectiveness. *Adv Hematol*. 2015;2015:167029.
156. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2670-2677.
157. Montalban-Bravo G, Huang X, Naqvi K, et al. A clinical trial for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes not eligible for standard clinical trials [published correction appears in *Leukemia*. 2017;31(7):1659]. *Leukemia*. 2017;31(2):318-324.
158. Prebet T, Sun Z, Figueroa ME, et al. Prolonged administration of azacitidine with or without entinostat for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: results of the US Leukemia Intergroup trial E1905. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1242-1248.
159. Quintas-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120(24):4840-4845.
160. Roboz GJ, Mandrekar SJ, Desai P, et al. Randomized trial of 10 days of decitabine 6 bortezomib in untreated older patients with AML: CALGB 11002 (Alliance). *Blood Adv*. 2018;2(24):3608-3617.
161. Sekeres MA, Lancet JE, Wood BL, et al. Randomized phase IIb study of low-dose cytarabine and lintuzumab versus low-dose cytarabine and placebo in older adults with untreated acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2013;98(1):119-128.
162. Smith BD, Beach CL, Mahmoud D, Weber L, Henk HJ. Survival and hospitalization among patients with acute myeloid leukemia treated with azacitidine or decitabine in a large managed care population: a real-world, retrospective, claims-based, comparative analysis. [published correction appears in *Exp Hematol Oncol*. 2014;3:19]. *Exp Hematol Oncol*. 2014;3(1):10.
163. Chin-Yee N, Taylor J, Rourke K, et al. Red blood cell transfusion in adult palliative care: a systematic review. *Transfusion*. 2018;58(1):233-241.
164. Uceda Torres ME, Rodríguez Rodríguez JN, Sánchez Ramos JL, Alvarado Gómez F. Transfusion in palliative cancer patients: a review of the literature. *J Palliat Med*. 2014;17(1):88-104.
169. Short NJ, Kantarjian HM, Loghavi S, et al. Treatment with a 5-day versus a 10-day schedule of decitabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2019;6(1):e29-e37.

Alberta Health Services, 2019 [1].

Acute Myeloid Leukemia CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LYHE-006

Zielsetzung/Fragestellung

To identify the management options for acute myeloid leukemias in adults including chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, and palliation

Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund fehlender höherwertiger Leitlinien (für jüngere Erwachsene) wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; erfüllt
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; erfüllt
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; teilweise erfüllt
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; erfüllt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; erfüllt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. erfüllt

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed and Medlinedatabases, ASCO abstracts and proceedings, and ASH abstracts and proceedings databases
- 2019 updates: Pubmed and Medline [...] ASH, ASCO and EHA abstracts and proceedings

LoE / GoR

Table 5. Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	<ul style="list-style-type: none"> • evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias • meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	<ul style="list-style-type: none"> • small RCTs • phase II RCTs • large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity
III	<ul style="list-style-type: none"> • prospective cohort studies • post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	<ul style="list-style-type: none"> • retrospective cohort studies • case-control studies • instrument validation studies (note: could be level III, based on size of population, methods)
V	<ul style="list-style-type: none"> • studies without a control group • case reports • expert opinions • review articles or narrative reviews • Delphi studies • cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)

Table 6. Strength of Recommendations

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

Empfehlungen zur Behandlung

SUMMARY OF RECOMMENDATIONS

- 1) All patients being considered for therapy should undergo a bone marrow aspiration and biopsy as well as peripheral blood films to establish a diagnosis and prognosis.
 - a. Immunophenotyping by flow cytometry should be performed for diagnosis and to determine a leukemia-associated immunophenotype (LAIP) if possible.
 - b. Samples should also be sent for cytogenetics, including fluorescence in-situ hybridization (FISH) where appropriate.
 - c. Molecular analysis should be sent.
- 2) Ancillary Tests:
 - a. Organ function should be assessed including liver, kidneys, coagulation and cardiac function.
 - b. Blood group and human leukocyte antigen (HLA) typing of patient and family should be done as soon as possible in transplant eligible patients.
- 3) A lumbar puncture, with the installation of intrathecal chemotherapy, should be performed if worrisome unexplained neurological symptoms are present without a mass lesion by imaging.
 - a. Consider a screening lumbar puncture in cases of myelomonocytic or monocytic acute myeloid leukemia (AML) or in those with a presenting white cell count of $>40 \times 10^9/L$.
- 4) AML classification and risk stratification and transplant eligibility should be ascertained for all patients using age, performance status, World Health Organization (WHO) classification, cytogenetic and molecular risk group, as well response to therapy including minimal residual disease when possible. In the appropriate situations, establishing whether a genetic change is germline should be pursued.
- 5) Supportive care:
 - a. In patients undergoing intensive chemotherapy a central venous catheter ideally should be placed.
 - b. Red blood cell transfusions for symptomatic anemia.
 - c. Platelets should be transfused at a threshold of $10 \times 10^9/L$ if there is no evidence of bleeding or to keep a platelet level of around $50 \times 10^9/L$ if there is active bleeding.
 - d. Tumor lysis prophylaxis should be initiated in all patients.
 - e. Antifungal prophylaxis should be considered during all phases of chemotherapy.
 - f. Therapy of febrile neutropenia should include empiric broad spectrum antibiotics according to IDSA guideline.
 - g. The use of growth factor support should be individualized.
 - h. Steroid eye drops are recommended during the administration of intermediate to high dose cytarabine. These patients should also be screened for cerebellar toxicities before each dose of cytarabine.
 - i. Sperm preservation should be discussed with male patients and a serum pregnancy test should be performed in female patients.
- 6) In transplant eligible patients treatment consists of induction and consolidation chemotherapy along with a FLT3 inhibitor in FLT3 positive cases
 - a. Induction chemotherapy should consist of standard-dose cytarabine with an anthracycline
 - b. Consolidation can consist of further cycles of chemotherapy alone or in association with a hematopoietic stem cell transplant depending on risk of relapse.
 - i. Good risk – chemotherapy alone.
 - ii. Intermediate risk – consider transplantation.
 - iii. High risk – transplantation.
- 7) In transplant ineligible patients treatment options consist of palliation, low dose cytarabine, azacitidine or induction chemotherapy, depending on performance status and risk stratification. Strong consideration should be given to enrollment into a clinical trial.
- 8) In the instance of relapse re-induction chemotherapy can be considered depending on performance status, otherwise palliation should be instituted.

Hintergrundinformation

Transplant Eligible Patients

Table 8. Prognosis by European LeukemiaNet Risk group in Younger patients (<60 years of age)¹⁰²

Risk	N	CR (%)	DFS (%)	OS (%)	Median DFS (years)	Median OS (years)
Favourable*	339	95	55	66	5.5	11.5
Intermediate I**	144	76	23	28	0.8	1.2
Intermediate II***	156	79	34	45	1.2	2.1
Adverse****	179	50	10	12	0.6	0.8

N=number of patients, CR=complete remission, DFS= disease free survival, OS=overall survival

* t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1, inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11, Mutated NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype), Mutated CEBPA (normal karyotype)

**Mutated NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype), Wild-type NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype), Wild-type NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype)

***t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL, Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse

****inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11, t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214, t(v;11)(v;q23); MLL rearranged, -5 or del(5q), -7, abn(17p), Complex karyotype (three or more chromosome abnormalities in the absence of one of the WHO designated recurring translocations or inversions).

Induction

Chemotherapy should consist of standard-dose cytarabine with an anthracycline, so called 7&3 chemotherapy (see appendix A for regimens). Studies looking at higher doses of cytarabine in induction have not shown an increased CR rate but have demonstrated an increased treatment related mortality¹⁰³⁻¹⁰⁵. At count recovery or about day 28-35 from the start of chemotherapy a bone marrow aspirate should be done to determine remission status. The likelihood of establishing a CR with one cycle of induction chemotherapy varies amongst prognostic groups but overall is in the order of 60-70%. Consider repeating cytogenetic analysis if initially abnormal as part of the remission documentation²⁹. Other regimens such as FLAG (fludarabine + high-dose cytarabine + G-CSF) or NOVE (mitoxantrone + etoposide) may need to be considered in the case of significant left ventricular dysfunction.

Re-induction

If CR is not achieved after one cycle of induction chemotherapy another attempt is appropriate. This may consist of a repeat of 7&3 chemotherapy or alternatively a different regimen such as NOVE, NOVE-HiDAC80, FLAG-Ida (FLAG + idarubicin), or high dose cytarabine (HiDAC) (see appendix A for regimens) may be tried. A bone marrow aspirate and biopsy should be done at count recovery or day 30-35 to document remission status. The likelihood of a second regimen being successful is in the order of 50%. If no remission is achieved after 2 cycles of induction chemotherapy palliation may become the goal of care.

Consolidation

If CR has been achieved further therapy is necessary for potential cure. The nature of consolidation therapy must be individualized for each patient based on a risk analysis of the risk of relapse of the AML versus the risk of the proposed consolidation therapy. This will depend on prognostic features of the leukemia, response to therapy, performance status and type of hematopoietic stem cell donor available. **HiDAC is the mainstay of consolidation chemotherapy** as there has been shown to be a dose intensity effect to cytarabine suggesting that HiDAC is beneficial in induction or consolidation^{103,104}. Generally at least one cycle is administered in all patients if only to allow for planning of an allogeneic stem cell transplant although the absolute need for this is controversial.

Good risk patients: In patients with AML with t(8;21) or inv 16, data suggests that provided there are no additional risk factors multiple cycles of HiDAC provide higher overall survival than lower doses of cytarabine or stem cell transplant¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. Our recommendation is 3-4 cycles of HiDAC post induction chemotherapy. A recent retrospective study from Edmonton and Vancouver found similar outcomes with 2 cycles of consolidation compared with 3¹¹⁰, but this requires confirmation in a prospective study. There is also evidence that the addition of gemtuzumab ozogamicin (GO) may produce better outcomes when combined with chemotherapy¹¹¹; however, this agent is not yet approved in Canada.

Intermediate risk patients: HiDAC has been shown to be preferable over lower dose cytarabine in this cytogenetic group as well^{26,107} but its superiority over stem cell transplantation has not been established. It is generally recognized that an allogeneic stem cell transplant provides a decreased relapse rate at a

cost of increased treatment related mortality when compared to consolidation chemotherapy or autologous transplantation^{109,112-114}. The transplant related mortality gap between matched related and unrelated donors has been shown to be significantly reduced in recent years^{115,116}. A suitable hematopoietic stem cell donor should be sought. If a matched sibling donor is found a related myeloablative stem cell transplant should proceed as soon as possible, ideally after one dose of HiDAC. If there are no suitable family donors, the patient should proceed through 3-4 cycles of HiDAC consolidation while a match unrelated donor is sought. If one is found before the third cycle of consolidation chemotherapy, consider matched unrelated donor stem cell transplantation.

High risk patients: All efforts should be undertaken to find a matched donor, related or unrelated for eligible patients. During that time the patient should receive ongoing cycles of HiDAC chemotherapy up to a total of 4 cycles. The patient should proceed to allogeneic stem cell transplantation as soon as a donor is identified. If no fully matched donor is available consideration should be given to a haploidentical related transplant if a suitable donor is available. Finally, unrelated cord blood transplantation is also an option in selected situations.

FLT3 Mutation Positive Patients

If not enrolled on a clinical trial with a FLT3 inhibitor, **midostaurin should be added for these patients on day 8 of each induction and consolidation treatment cycle, as per the RATIFY clinical trial protocol (midostaurin and standard induction/consolidation chemotherapy)**. The Phase III RATIFY (CALGB 10603) trial randomized 717 AML patients with FLT3 mutation to receive standard induction and consolidation chemotherapy +/- midostaurin. After a median follow-up of 57 months, patients in the midostaurin arm had a significant improvement in median overall survival vs. placebo (74.7 months vs. 26 months, respectively; p=0.007), representing a 23% reduction in the risk for death⁴⁹. It has now been approved by Health Canada for this indication.

Transplant Ineligible Patients

Table 9. Prognosis by European LeukemiaNet Risk factor in Elderly patients (≥60 years of age)¹⁰²

Risk	N	CR (%)	DFS (%)	OS (%)	Median DFS (years)	Median OS (years)
Favourable*	145	83	24	33	1.1	1.6
Intermediate I**	136	61	10	11	0.6	0.9
Intermediate II***	229	63	11	16	0.7	0.9
Adverse ****	229	39	6	3	0.5	0.5

N=number of patients, CR=complete remission, DFS= disease free survival, OS=overall survival

* t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1, inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11, Mutated NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype), Mutated CEBPA (normal karyotype)

**Mutated NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype), Wild-type NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype), Wild-type NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype)

***t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL, Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse

****inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11, t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214, t(v;11)(v;q23); MLL rearranged, -5 or del(5q), -7, abn(17p), Complex karyotype (three or more chromosome abnormalities in the absence of one of the WHO designated recurring translocations or inversions).

In patients with a normal karyotype, the remission rate on older patients is 50-60% with cytarabine combined with idarubicin, daunorubicin or mitoxantrone. In those with adverse risk cytogenetics the chance of achieving a remission is approximately 25%, with median OS of approximately 6 months^{25,26,123}. Attempts to modify this by adjusting the chemotherapy regimens, adding growth factors or multidrug resistance protein regulators have not been successful^{17,124-126}. Due to the poor outcomes in this group, **clinical trials are particularly important. However, if none are available, azacitidine would be appropriate therapy in older patients with high-risk cytogenetics who are not considered candidates for allogeneic HSCT. In other elderly non-fit patients, low-dose cytarabine would also be appropriate.**

Induction

In patients with an ECOG performance status of 2 or less and no prohibitive comorbid conditions, standard 7&3 induction chemotherapy is appropriate¹²⁷, particularly in patients with core-binding factor leukemias. If consideration is being given to consolidation therapy or re-induction in the case of primary induction failure, a bone marrow aspirate should be performed to document remission. If no further therapy is planned this can be omitted.

Consolidation

Consolidation chemotherapy in this group of patients is controversial. There is evidence to suggest that low-dose, prolonged ambulatory treatment should be preferred to intensive chemotherapy¹²³; however intermediate dose cytarabine can be considered if the patient maintains a good performance status, normal renal function, and has a good or normal karyotype. Consolidation has not been shown to prolong survival in patients with high risk karyotypes. There is limited retrospective data which suggests azacitidine may be appropriate in this setting, although prior cytotoxic therapy was associated with a decreased marrow response rate, azacitidine treatment still prolonged overall survival¹²⁸. LDAC may also be considered in patients in CR who are not suitable candidates for further intensive chemotherapy.

New Therapies

Gemtuzumab ozogamicin (GO)

the anti-CD33 antibody carrying a toxic calicheamicin- γ 1 derivative, which after intracellular hydrolytic release, induces DNA strand breaks, apoptosis, and cell death was the first anti-cancer immunoconjugate to obtain regulatory approval in the United States. It was subsequently withdrawn from the US by Pfizer after results from the S0106 trial demonstrated no overall survival benefit, while reporting an increased rate of early mortality in the GO arm of patients 18-60 years old with de novo AML receiving 2 cycles of induction chemotherapy with daunorubicin/cytarabine with or without GO (6 mg/m²)¹⁰⁵. However, emerging data from other well controlled studies did report benefits from the addition of GO to chemotherapy, particularly when used in smaller fractionated doses¹³⁸⁻¹⁴¹. **A recent metanalysis of 5 randomized trials found an overall survival benefit for GO when added to intensive chemotherapy, most strikingly seen in patients with favourable risk cytogenetics, while those with adverse risk karyotypes did not benefit**¹¹¹. In September 2017 GO was approved by the FDA for this indication. It is currently under review by Health Canada (February 2019) and available via compassionate access.
[..]

Another promising agent is **venetoclax**, a selective oral small molecule BCL-2 inhibitor. Although it has limited activity as a single agent, it has been found to synergize with chemotherapy agents in preclinical models. In a study by Wei et al, venetoclax 600 mg daily was given in combination with low dose cytarabine to patients with newly diagnosed AML not eligible to receive intensive induction chemotherapy¹⁴⁸. Of the 82 patients evaluable, 44 (54%) achieved CR or CR with incomplete count recovery (CRi), demonstrating that this is an active combination in patients with newly diagnosed AML. Venetoclax in combination with azacitidine or decitabine was evaluated in older patients with AML unfit to receive intensive chemotherapy. Of the 145 patients enrolled, 67% of patients achieved CR/CRi. The median duration of response was 11.3 months¹⁴⁹.

These regimens are now under evaluation in Phase III randomized clinical trials. Phase I studies are also ongoing adding it to intensive remission inducing chemotherapy. It has been approved by the FDA in patients over the age of 75 with de novo AML in combination with low dose cytarabine or hypomethylating agents as of November 2018.

Referenzen

102. Mrozek K, Marcucci G, Nicolet D, Maharry KS, Becker H, Whitman SP, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012 Dec 20;30(36):4515-4523.
103. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1996 Oct 15;88(8):2841-2851.
104. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Bradstock K, Lowenthal RM. Intensified induction chemotherapy with high dose cytarabine and etoposide for acute myeloid leukemia: a review and updated results of the Australian Leukemia Study Group. *Leuk Lymphoma* 1998 Jan;28(3-4):315-327.
105. Petersdorf SH, Rankin C, Head DR, Terebello HR, Willman CL, Balcerzak SP, et al. Phase II evaluation of an intensified induction therapy with standard daunorubicin and cytarabine followed by high dose cytarabine for adults with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study (SWOG-9500). *Am J Hematol* 2007 Dec;82(12):1056-1062.
106. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, Frohling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008 May 1;358(18):1909-1918.
107. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998 Sep 15;58(18):4173-4179.

108. Byrd JC, Ruppert AS, Mrozek K, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. *J Clin Oncol* 2004 Mar 15;22(6):1087-1094.
109. Cassileth PA, Lynch E, Hines JD, Oken MM, Mazza JJ, Bennett JM, et al. Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 1992 Apr 15;79(8):1924-1930.
110. Sawler D, Sanford D, Brandwein JM, Sandhu I, Hogge D, Saini L. Two Cycles of Consolidation Chemotherapy Are Associated with Similar Clinical Outcomes to Three Cycles in AML Patients with Favorable Risk Cytogenetics. *Blood* 2017;130:464.
111. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2014 Aug;15(9):986-996.
112. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med* 1995 Jan 26;332(4):217-223.
113. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998 Dec 3;339(23):1649-1656.
114. Visani G, Olivieri A, Malagola M, Brunori M, Piccaluga PP, Capelli D, et al. Consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia: a systematic analysis according to evidence based medicine. *Leuk Lymphoma* 2006 Jun;47(6):1091-1102.
115. Sierra J, Martino R, Sanchez B, Pinana JL, Valcarcel D, Brunet S. Hematopoietic transplantation from adult unrelated donors as treatment for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2008 Mar;41(5):425-437.
116. Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, Ma D, Bradstock K, Szer J, et al. Equivalent survival for sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007 May;13(5):601-607.
117. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007 Mar 15;109(6):1114-1124.
118. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang J. Results of a phase 3, multicenter, randomized, open-label study of azacitidine (AZA) vs conventional care regimens (CCR) in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML). 2014(99(Suppl. 1):Abstract LB-6212).
119. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010 Feb 1;28(4):562-569.
120. Kornblith AB, Herndon JE, 2nd, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, et al. Impact of azacitidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2002 May 15;20(10):2441-2452.
121. Döhner H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. Overall Survival in Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) with >30% Bone Marrow Blasts Treated with Azacitidine By Cytogenetic Risk Status: Results of the AZA-AML-001 Study. *Blood* 2014;124(21):621.
122. Vidaza[®]. Vidaza EPAR-Product Information. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000978/WC500050239.pdf. Accessed June 21, 2019.
123. Gupta V, Chun K, Yi QL, Minden M, Schuh A, Wells R, et al. Disease biology rather than age is the most important determinant of survival of patients > or = 60 years with acute myeloid leukemia treated with uniform intensive therapy. *Cancer* 2005 May 15;103(10):2082-2090.
124. Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman PP, et al. Postremission therapy in older patients with de novo acute myeloid leukemia: a randomized trial comparing mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine with standard-dose cytarabine. *Blood* 2001 Aug 1;98(3):548-553.
125. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001 Sep 1;98(5):1302-1311.
126. Rowe JM, Neuberger D, Friedenber W, Bennett JM, Paietta E, Makary AZ, et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2004 Jan 15;103(2):479-485.
127. Baz R, Rodriguez C, Fu AZ, Jawde RA, Kalaycio M, Advani A, et al. Impact of remission induction chemotherapy on survival in older adults with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007 Oct 15;110(8):1752-1759.
128. Tawfik B, Slioraitis S, Lyerly S, Klepin HD, Lawrence J, Isom S, et al. Efficacy of the hypomethylating agents as frontline, salvage, or consolidation therapy in adults with acute myeloid leukemia (AML). *Ann Hematol* 2014 Jan;93(1):47-55.
129. Weinberg OK, Arber DA. Mixed-phenotype acute leukemia: historical overview and a new definition. *Leukemia* 2010 Nov;24(11):1844-1851.

130. Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, Morilla R, Swansbury J, Strobl H, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood* 2011 Mar 17;117(11):3163-3171.
131. Grossmann V, Haferlach C, Nadarajah N, Fasan A, Weissmann S, Roller A, et al. CEBPA double-mutated acute myeloid leukaemia harbours concomitant molecular mutations in 76.8% of cases with TET2 and GATA2 alterations impacting prognosis. *Br J Haematol* 2013 Jun;161(5):649-658.
132. Holmes R, Keating MJ, Cork A, Broach Y, Trujillo J, Dalton WT, Jr, et al. A unique pattern of central nervous system leukemia in acute myelomonocytic leukemia associated with inv(16)(p13q22). *Blood* 1985 May;65(5):1071-1078.
133. Shihadeh F, Reed V, Faderl S, Medeiros LJ, Mazloom A, Hadziahmetovic M, et al. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. *Cancer* 2012 Jan 1;118(1):112-117.
134. How J, Minden MD, Brian L, Chen EX, Brandwein J, Schuh AC, et al. A phase I trial of two sequence-specific schedules of decitabine and vorinostat in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015;56(10):2793-2802.
135. Lee EJ, Van Echo DA, Egorin MJ, Nayar MS, Shulman P, Schiffer CA. Diaziquone given as a continuous infusion is an active agent for relapsed adult acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1986 Jan;67(1):182-187.
136. Sanders KE, Ha CS, Cortes-Franco JE, Koller CA, Kantarjian HM, Cox JD. The role of craniospinal irradiation in adults with a central nervous system recurrence of leukemia. *Cancer* 2004 May 15;100(10):2176-2180.
137. Mayadev JS, Douglas JG, Storer BE, Appelbaum FR, Storb R. Impact of cranial irradiation added to intrathecal conditioning in hematopoietic cell transplantation in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 May 1;80(1):193-198.
138. Castaigne S, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012 Apr 21;379(9825):1508-1516.
139. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Freeman S, Kjeldsen L, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012 Nov 10;30(32):3924-3931.
140. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol* 2011 Feb 1;29(4):369-377.
141. Delaunay J, Recher C, Pigneux A, Witz F, Vey N, Blanchet O, et al. Addition of Gemtuzumab Ozogamycin to Chemotherapy Improves Event-Free Survival but Not Overall Survival of AML Patients with Intermediate Cytogenetics Not Eligible for Allogeneic Transplantation. Results of the GOELAMS AML 2006 IR Study. *Blood* 2011;118(21):79.
142. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML. *JCO* 2016;34(15):7000.
143. Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, Tallman MS, Kovacsovics TJ, Damon LE, et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. *Blood* 2014 May 22;123(21):3239-3246.
144. Cortes JE, Kantarjian H, Foran JM, Ghirdaladze D, Zodelava M, Borthakur G, et al. Phase I study of quizartinib administered daily to patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia irrespective of FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication status. *J Clin Oncol* 2013 Oct 10;31(29):3681-3687.
145. Perl AE, Altman JK, Cortes JE, Smith CC, Litzow M, Baer MR, et al. Final Results of the Chrysalis Trial: A First-in-Human Phase 1/2 Dose-Escalation, Dose-Expansion Study of Gilteritinib (ASP2215) in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (R/R AML). *Blood* 2016;128(22):1069.
146. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017 Aug 10;130(6):722-731.
147. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017 Aug 10;130(6):722-731.
148. Wei AH, Strickland SA, Jr, Hou JZ, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol* 2019 May 20;37(15):1277-1284.
149. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019 Jan 3;133(1):7-17.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2023) am 23.10.2023

#	Suchfrage
1	[mh "leukemia, myeloid, acute"]
2	(acute AND leu*mia*):ti,ab,kw
3	(myeloid* OR myelogen* OR myeloblast* OR myelocyt*):ti,ab,kw
4	AML:ti,ab,kw
5	#1 OR (#2 AND #3) OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Oct 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 23.10.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	leukemia, myeloid, acute[mh]
2	acute[tiab]
3	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
4	myeloid*[tiab] OR myelogen*[tiab] OR myeloblast*[tiab] OR myelocyt*[tiab]
5	AML[tiab]
6	#1 OR (#2 AND #3 AND #4) OR #5
7	(#6) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR

#	Suchfrage
	proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
8	((#7) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 23.10.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	leukemia, myeloid, acute[mh]
2	acute[tiab]
3	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
4	myeloid*[tiab] OR myelogen*[tiab] OR myeloblast*[tiab] OR myelocyt*[tiab]
5	AML[tiab]
6	#1 OR (#2 AND #3 AND #4) OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	((#7) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 23.10.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Acute myeloid leukaemia; Version 6 [online]. 07.2019. Edmonton (CAN): AHS; 2019. [Zugriff: 24.10.2023]. (Clinical practice guidelines). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe006-aml.pdf>.
2. **Bewersdorf JP, Allen C, Mirza AS, Grimshaw AA, Giri S, Podoltsev NA, et al.** Hypomethylating agents and FLT3 inhibitors as maintenance treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-a systematic review and meta-analysis. *Transplant Cell Ther* 2021;27(12):997 e991-997 e911.
3. **Fei X, Zhang S, Gu J, Wang J.** FLT3 inhibitors as maintenance therapy post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia patients with FLT3 mutations: a meta-analysis. *Cancer Med* 2023;12(6):6877-6888.
4. **Gagelmann N, Wolschke C, Klyuchnikov E, Christopeit M, Ayuk F, Kroger N.** TKI maintenance after stem-cell transplantation for FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2021;12:630429.
5. **Guo Y, Deng L, Qiao Y, Liu B.** Efficacy and safety of adding gemtuzumab ozogamicin to conventional chemotherapy for adult acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Hematology* 2022;27(1):53-64.
6. **Kungwankiattichai S, Ponvilawan B, Roy C, Tunsing P, Kuchenbauer F, Owattanapanich W.** Maintenance with hypomethylating agents after allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:801632.
7. **Pasvolsky O, Shimony S, Yeshurun M, Shargian L, Wolach O, Raanani P, et al.** Maintenance therapy after allogeneic hematopoietic transplant for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2021;60(10):1335-1341.
8. **Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, Alibhai S, Altman JK, Buckstein R, et al.** American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv* 2020;4(15):3528-3549.
9. **Wen B, You W, Yang S, Du X.** Indirect comparison of azacitidine and decitabine for the therapy of elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *Exp Hematol Oncol* 2020;9:3.
10. **Zhang RJ, Zhai JH, Zhang ZJ, Yang LH, Wang MF, Dong CX.** Hypomethylating agents for elderly patients with acute myeloid leukemia: a PRISMA systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(6):2577-2590.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-302-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	2. November 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine Mutation von FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) aufweisen.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Der gegenwärtige Behandlungsstandard stellt sich wie folgt dar (1): I) Patienten „fit“ , d. h. < 60–75 Jahre alt, ohne schwere Komorbidität a) Induktion: Die Standardtherapie für jüngere Patienten in ausreichendem Allgemeinzustand besteht aus einer konventionellen Induktionstherapie (überwiegend verwendet „3 + 7“, das heißt Daunorubicin über drei Tage und Cytarabin über sieben Tage), gefolgt von Midostaurin, letzteres Arzneimittel gegeben ab Ende der Chemotherapie für zwei Wochen, das heißt in der Regel Tag 8–21 eines Therapiezyklus. Je nach Ansprechen und Zustand des Patienten erfolgt eine 2. gleichartige Induktion, eine modifizierte 2. Induktion (meist unter Einschluss von hoch dosiertem Cytarabin) oder Verzicht auf eine 2. Induktion. Im Anschluss daran existieren mehrere mögliche Therapieoptionen b) und c): b1) Allogene Stammzelltransplantation: Entweder in Remission aufgrund eines bereits primär erhöhten Rezidivrisikos oder bei unzureichendem Ansprechen. Die allogene Transplantation bietet die größte Chance auf eine langfristige Remission, ist jedoch auch mit erheblichen Risiken für therapiebedingte Morbidität und Mortalität verbunden. Die Indikation zur allogenen Transplantation in 1. Remission ist eine Kann-Entscheidung, wenn keine zusätzlichen Risikofaktoren vorliegen. Der früheste übliche Zeitpunkt für die Stammzelltransplantation ist nach einem Zyklus Induktionstherapie. Häufig wird auch nach zwei Zyklen Induktionstherapie oder Induktion plus einem Zyklus Konsolidierung (siehe c1)

transplantiert. Bei unzureichendem Ansprechen ist eine Transplantation auch später im Verlauf indiziert, wenn der Zustand der Patienten dies zulässt.

b2) Erhaltungstherapie nach Transplantation:

Im Anschluss an eine allogene Stammzelltransplantation ist eine Erhaltungstherapie mit einem gegen FLT3 wirksamen Tyrosinkinase-Inhibitor zu diskutieren. Daten aus randomisierten Studien liegen hierfür für Sorafenib vor, das allerdings für diese Indikation nicht zugelassen ist (2, 3). Zudem stammen diese Daten aus einer Zeit, in der Midostaurin noch keinen Standard in der Induktionstherapie darstellte. Trotzdem wird Sorafenib in der aktuellen Onkopedia-Leitlinie empfohlen (1). Midostaurin wurde ebenfalls für die Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation eingesetzt und dabei die Machbarkeit und Verträglichkeit dieser Strategie belegt, jedoch im Rahmen eines Gesamtkonzeptes, das den spezifischen Zusatznutzen der Midostaurin-Erhaltungstherapie nicht sicher definieren kann (4). Es besteht keine spezifische Zulassung für Midostaurin als Erhaltungstherapie nach allogener Transplantation.

c1) Chemotherapie-Konsolidierung:

Fortführung der Therapie mit konsolidierender Chemotherapie (in der Regel hochdosiertes oder mittelhochdosiertes Cytarabin), jeweils gefolgt von Midostaurin an Tag 8–21 des Zyklus. Dies ist indiziert, wenn die Entscheidung unter Abwägung von Therapieerfolg, Chancen und Risiken gegen eine allogene Transplantation gefallen ist oder zur Überbrückung, wenn die Transplantation nicht kurzfristig durchgeführt werden kann.

c2) Erhaltungstherapie nach Induktion und Konsolidierung:

Eine Erhaltungstherapie kommt infrage für Patienten, bei denen keine allogene Transplantation geplant ist. Es existieren zwei Optionen, beide sind in Deutschland zugelassen:

- Erhaltungstherapie mit Midostaurin: In der Zulassungsstudie wurde Midostaurin in einem Paket als Teil von Induktion, Konsolidierung und in der Erhaltungstherapie geprüft. Der Zusatznutzen von Midostaurin spezifisch in der Erhaltungstherapie ist unklar und nach vorliegenden Publikationen eher kritisch zu sehen (5).
- Erhaltungstherapie mit oralem Azacitidin: Diese Erhaltungstherapie führte in einer randomisierten Studie zu einem verlängerten Überleben für Patienten in Remission, für die unter Abwägung von Chancen und Risiken eine allogene Transplantation als nicht indiziert erachtet wurde. Dieser Unterschied besteht auch für die Subgruppe der Patienten, deren AML eine FLT3-Mutation aufwies (6, 7).

II) Patienten nicht ausreichend „fit“ für eine Induktionschemotherapie

Patienten mit AML, denen aufgrund von Alter, Allgemeinzustand oder Nebendiagnosen keine Induktionstherapie angeboten werden kann, wird in der Regel eine palliativ intendierte Therapie angeboten, heute bevorzugt mit Azacitidin (oder Decitabin) plus Venetoclax. Mit einer solchen Kombinationstherapie können ebenfalls komplette Remissionen erreicht werden. Spezifische Therapieansätze bei Nachweis einer FLT3-ITD-Mutation sind für diese Patientengruppe bisher nicht etabliert.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Entscheidungskriterien sind bereits oben bei den Therapieoptionen mit aufgeführt. Hier nochmals kurz zusammengefasst:

Patient fit für Induktion?

Für eine Induktion sprechen: jüngeres biologisches Alter, gute Leistungsfähigkeit nach WHO/ECOG, Fehlen von schweren Begleiterkrankungen, Patientenwunsch nach entsprechender Aufklärung.

Allogene Transplantation?

Für eine Transplantation sprechen: zusätzliche ungünstige genetische Risikofaktoren, unzureichendes Ansprechen nach Induktion (fehlende Remission oder eindeutig nachweisbare Resterkrankung), unkomplizierter Therapieverlauf unter Induktion, jüngeres Alter, gute Leistungsfähigkeit nach WHO/ECOG, Fehlen von schweren Begleiterkrankungen, Patientenwunsch nach entsprechender Aufklärung. Sonderfall: Eine allogene Transplantation kann auch bei ursprünglich nicht als fit eingeschätzten Patienten erwogen werden, wenn unter Azacitidin plus Venetoclax eine Remission bei gleichzeitiger Besserung des Allgemeinzustandes erreicht wird.

Referenzliste:

1. Röllig C, Ayuk FA, Braess J, Heuser M, Manz MG, Passweg J et al.: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Hrsg.): Onkopedia-Leitlinie Akute Myeloische Leukämie (AML); August 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>
2. Burchert A, Bug G, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Röllig C et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2020; 38(26):2993–3002. doi: 10.1200/JCO.19.03345.
3. Xuan L, Wang Y, Huang F, Fan Z, Xu Y, Sun J et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(9):1201–12. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30455-1.
4. Döhner H, Weber D, Krzykalla J, Fiedler W, Wulf G, Salih H et al. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications. *Blood Adv* 2022; 6(18):5345–55. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007223.
5. Larson RA, Mandrekar SJ, Huebner LJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S et al. Midostaurin reduces relapse in FLT3-mutant acute myeloid leukemia: the Alliance CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia* 2021; 35(9):2539–51. doi: 10.1038/s41375-021-01179-4.
6. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med* 2020; 383(26):2526–37. doi: 10.1056/NEJMoa2004444.
7. Döhner H, Wei AH, Roboz GJ, Montesinos P, Thol FR, Ravandi F et al. Prognostic impact of NPM1 and FLT3 mutations in patients with AML in first remission treated with oral azacitidine. *Blood* 2022; 140(15):1674–85. doi: 10.1182/blood.2022016293.