



## **Midostaurin (akute myeloische Leukämie)**

Beschluss vom: 5. April 2018  
In Kraft getreten am: 5. April 2018  
BAnz AT 24.04.2018 B3

gültig bis: unbefristet

### **Zugelassenes 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.

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Midostaurin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

beträchtlich

## Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

Studie RATIFY:

Therapiephase	Intervention	Kontrolle
Induktion	Midostaurin + Standardchemotherapie <sup>2</sup>	Placebo + Standardchemotherapie <sup>2</sup>
Konsolidierung	gefolgt von Midostaurin + Hochdosis-Cytarabin (3 g/m <sup>2</sup> )	gefolgt von Placebo + Hochdosis-Cytarabin (3 g/m <sup>2</sup> )
Erhaltung	gefolgt von Midostaurin-Monotherapie	gefolgt von Placebo-Monotherapie

Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 % - KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 % - KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 % - KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a)</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben <sup>b)</sup>	360	74,74 [31,54; n.b.] 171 (47,5)	357	25,59 [18,63; 42,87] 186 (52,1)	0,77 <sup>c)</sup> [0,63; 0,95] 0,0078 <sup>d)</sup> AD= n.a.
	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	Differenz der Anteile [95 %- KI]
5-Jahres-Überleben	360	0,51 [0,45; 0,56]	357	0,43 [0,38; 0,49]	0,08 [0,15; 0,007]
<b>Morbidität</b>					
Krankheitsfreies Überleben					
Zeit ab Erreichen der Kompletten Remission bis zum Rezidiv oder Tod					
	212 <sup>e)</sup>	26,74 [19,35; n.b.] 109 (51,4)	191 <sup>e)</sup>	15,51 [11,33; 23,46] 114 (59,7)	0,71 <sup>c)</sup> [0,55; 0,92] 0,0051 <sup>f)</sup> AD= + 11,23 Monate

<sup>1</sup> Soweit nicht anders angegeben: Daten aus Nutzenbewertung des G-BA vom 15. Januar 2018.

<sup>2</sup> Die Standardchemotherapie bestand aus: Cytarabin (200 mg/m<sup>2</sup>/Tag) an den Tagen 1 - 7 und Daunorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>/Tag) an den Tagen 1 - 3.

Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Differenz der Anteile [95 % - KI] <sup>g)</sup> p-Wert
<b>Morbidität</b>					
Rate der kompletten Remissionen (CR) innerhalb von 60 Behandlungstagen					
	360	212 (58,9)	357	191 (53,5)	0,05 [-0,02; 0,13] 0,073 <sup>h)</sup>
Rate der Stammzelltransplantationen <sup>i)</sup>					
	360	214 (59,4)	357	197 (55,2)	0,04 [-0,03; 0,11] 0,250 <sup>i)</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<i>Wurde nicht erhoben.</i>					
Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % - KI] p-Wert <sup>k)</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>					
UE	229 <sup>l)</sup>	229 (100)	226 <sup>l)</sup>	226 (100)	1,00 n.b.
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 – 4)	345 <sup>m)</sup>	344 (99,7)	335 <sup>m)</sup>	335 (100)	1,00 [0,99; 1,00] 1,000
SUE	229 <sup>l)</sup>	106 (46,3)	226 <sup>l)</sup>	117 (51,8)	0,89 [0,74; 1,08] 0,261
Abbruch wegen UE <sup>n)</sup>	229 <sup>l)</sup>	19 (8,3)	226 <sup>l)</sup>	12 (5,3)	1,56 [0,78; 3,14] 0,264
<b>Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-4 mit Häufigkeit &gt;10 %</b>					
Thrombozytenzahl reduziert	345	337 (97,7)	335	325 (97,0)	1,01 [0,98; 1,03] 0,639
Neutrophilenzahl reduziert	345	329 (95,4)	335	326 (97,3)	0,98 [0,95; 1,01] 0,222
Hämoglobinwert erniedrigt	345	321 (93,0)	335	297 (88,7)	1,05 [1,00; 1,10] 0,061
Febrile Neutropenie	345	287 (83,2)	335	279 (83,3)	1,00 [0,93; 1,07] 1,000

Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % - KI] p-Wert <sup>k)</sup>
Diarrhö	345	54 (15,7)	335	51 (15,2)	1,03 [0,72; 1,46] 0,916
Exfoliative Dermatitis	345	47 (13,6)	335	26 (7,8)	1,76 [1,11; 2,77] 0,018
Leukopenie	345	92 (26,7)	335	101 (30,1)	0,88 [0,70; 1,12] 0,349
Lymphopenie	345	68 (19,7)	335	76 (22,7)	0,87 [0,65; 1,16] 0,350
Hilfsmittel-assoziierte Infektionen	345	56 (16,2)	335	34 (10,1)	1,60 [1,07; 2,38] 0,023
Hypokaliämie	345	47 (13,6)	335	57 (17,0)	0,80 [0,56; 1,14] 0,242
Pneumonie	345	45 (13,0)	335	47 (14,0)	0,93 [0,64; 1,36] 0,737
Erhöhte ALT-Werte	345	44 (12,8)	335	32 (9,6)	1,34 [0,87; 2,05] 0,223

a) Angabe zur absoluten Differenz nur bei statistisch signifikantem, sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung.

b) Die Größenordnung der medianen Überlebenszeit einschließlich deren absolute Differenz sind aufgrund eines Plateau-effektes in den Kaplan-Meier-Kurven im Bereich einer Ereignisrate von 50 % nicht valide beurteilbar.

c) Cox-Regression stratifiziert nach FLT3-Stratum (TKD; ITD < 0,7; ITD ≥ 0,7) bei Randomisierung.

d) einseitiger p-Wert mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach FLT3-Stratum bei Randomisierung.

e) Anzahl der Patienten, die innerhalb von 60 Behandlungstagen nach Therapiebeginn eine Komplettremission erreicht haben.

f) zweiseitiger p-Wert mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach FLT3-Stratum bei Randomisierung.

g) Wald-95%-Konfidenzintervall.

h) einseitiger p-Wert nach Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert für FLT3-Stratum bei Randomisierung.

i) Beinhaltet allogene Stammzelltransplantation von verwandten und nicht-verwandten Spendern, autologe Stammzelltransplantation, Nabelschnurblut und andere.

j) zweiseitiger p-Wert nach Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert für FLT3-Stratum bei Randomisierung.

k) Fisher's Exact Test.

l) alle Studienzentren außer Nordamerika.

m) alle Studienzentren.

n) Therapieabbruch von Midostaurin bzw. Placebo.

AD: Absolute Differenz, CR: komplette Remission, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan-Meier, n.a.: nicht angezeigt, n.b.: nicht berechenbar, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse, vs.: versus.

## **2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca. 380 - 510 Patienten

## **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: 20. Februar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004095/WC500237581.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004095/WC500237581.pdf)

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

### FLT3-Nachweis

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten<sup>3</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<i>Induktionschemotherapie (Midostaurin + Cytarabin + Daunorubicin)</i>	
Midostaurin	10.169,74 € - 20.339,48 €
Cytarabin	283,85 € - 567,70 €
Daunorubicin	548,46 € - 1.096,92 €
Gesamt	11.002,05 € - 22.004,10 €
<i>Konsolidierungstherapie (Midostaurin + Cytarabin)</i>	
Midostaurin	40.678,96 €
Cytarabin	5.274,48 €
Gesamt	45.953,44 €
<i>Erhaltungstherapie (Midostaurin)</i>	
	140.923,54 € - 158.357,38 €
<b>Gesamtkosten</b>	<b>208.881,08 € – 215.312,87 €</b>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.03.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<i>Induktionschemotherapie</i>					
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	7	1 – 2	567 € - 1.134 €
Daunorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	1 – 2	243 € - 486 €
<i>Konsolidierungstherapie</i>					
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	4	1.944 €

<sup>3</sup> Es werden nur die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.



**Midostaurin (systemische Mastozytose)**

Beschluss vom: 5. April 2018  
In Kraft getreten am: 5. April 2018  
BAnz AT 24.04.2018 B2

gültig bis: unbefristet

**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. September 2017):**

Rydapt® wird angewendet:

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

**1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Midostaurin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

**Ausmaß des Zusatznutzens:**

nicht quantifizierbar

## Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

- Pivotal Studie: einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie CPKC412D2201
- Supportive Studie: einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie CPKC412A2213

Endpunkt	Studie CPKC412D2201 (pivotal)				Studie CPKC412A2213 (supportiv)	
	Midostaurin FAS-Population <sup>a)</sup>		Midostaurin PEP-Population <sup>b)</sup>		Midostaurin FAS-Population <sup>a)</sup>	
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
<b>Mortalität</b>						
	116	28,7 [20,3; 38,0]  67 (57,8)	89	26,8 [17,6; 34,7]  54 (60,7)	26	40 [19,2; n.b.]  11 (42,3)
<b>Morbidität</b>						
Progressionsfreies Überleben <sup>c)</sup>						
	116	17,0 [10,2; 24,8]  45 (38,8)	89	17,0 [10,2; 24,8]  45 (50,6)	26	38,6 [11,3; n.b.]  8 (30,8)
Endpunkt	Studie CPKC412D2201 (pivotal)				Studie CPKC412A2213 (supportiv)	
	Midostaurin FAS-Population <sup>a)</sup> (N = 116)		Midostaurin PEP-Population <sup>b)</sup> (N = 89)		Midostaurin FAS-Population <sup>a)</sup> (N = 26)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)
<b>Morbidität</b>						
Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS, Gesamt) – Veränderung gegenüber Baseline						
Nach 6 Zyklen <sup>d)</sup>	70	-0,4 (0,6)	53	-0,4 (0,6)	Nicht erhoben	
Nach 12 Zyklen <sup>d)</sup>	56	-0,4 (0,5)	41	-0,4 (0,5)		

<sup>1</sup> Soweit nicht anders angegeben: Daten aus Nutzenbewertung des G-BA vom 15. Januar 2018.



Endpunkt	Studie CPKC412D2201 (pivotal)						Studie CPKC412A2213 (supportiv)	
	Midostaurin PEP-Population <sup>b)e)</sup> (N = 116)						Midostaurin FAS-Population <sup>a)</sup> (N = 26)	
	Baseline		Nach 12 Zyklen		Nach 24 Zyklen		N	Patienten mit Ereignis n (%)
	N <sup>f)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>f)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>f)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)		
<b>Morbidität</b>								
Mediatorbedingte Symptome <sup>g)</sup>								
Aszites	53	21 (39,6)	31	3 (9,7)	24	3 (12,5)	Nicht erhoben	
Diarrhö	53	19 (35,8)	31	8 (25,8)	24	10 (41,7)		
Bauchschmerzen/ -krämpfe	53	18 (34,0)	31	3 (9,7)	24	5 (20,8)		
Urtikaria pigmentosa	53	18 (34,0)	31	6 (19,4)	24	7 (29,2)		
Übelkeit	53	16 (30,2)	31	17 (54,8)	24	12 (50)		
Schmerzen im Bewegungsapparat	53	12 (22,6)	31	7 (22,6)	24	9 (37,5)		
Erbrechen	53	12 (22,6)	31	8 (25,8)	24	6 (25)		
Hitzewallungen	53	12 (22,6)	31	5 (16,1)	24	4 (16,7)		
Neurologische Symptome	53	10 (18,9)	31	2 (6,5)	24	5 (20,8)		
Pruritus/ Quaddelbildung	53	9 (17,0)	31	7 (22,6)	24	8 (33,3)		
Schwere Osteopenie/ Osteoporose	53	8 (15,1)	31	2 (6,5)	24	4 (16,7)		
Psychatrische/ psychologische Symptome	53	7 (13,2)	31	4 (12,9)	24	6 (25)		
Schmerzen	53	6 (11,3)	31	3 (9,7)	24	3 (12,5)		
Peptische Ulzera mit und ohne Blutungen	53	4 (7,5)	31	1 (3,2)	24	2 (8,3)		
Episodische Anaphylaxie/ (Beinahe-) Ohnmacht mit Hitzewallungen und Tachykardie	53	4 (7,5)	31	1 (3,2)	24	3 (12,5)		

Endpunkt	Studie CPKC412D2201 (pivotal)				Studie CPKC412A2213 (supportiv)	
	Midostaurin FAS-Population <sup>a)</sup> (N = 116)		Midostaurin PEP-Population <sup>b)</sup> (N = 89)		Midostaurin FAS-Population <sup>a)</sup> (N = 26)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
SF-12 – Veränderung gegenüber Baseline						
Physical Component Summary (PCS)					Nicht erhoben	
Nach 6 Zyklen <sup>d)</sup>	69	6,6 (9,5)	52	6,4 (10,4)		
Nach 12 Zyklen <sup>d)</sup>	54	5,7 (11)	39	6,7 (12,1)		
Mental Component Summary (MCS)						
Nach 6 Zyklen <sup>d)</sup>	69	4,9 (9,6)	52	4,7 (9,5)		
Nach 12 Zyklen <sup>d)</sup>	54	4,5 (9,0)	39	3,6 (9,6)		
Endpunkt	Studie CPKC412D2201 (pivotal)				Studie CPKC412A2213 (supportiv)	
	Midostaurin Safety-Population				Midostaurin Safety-Population	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)			N	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>						
UE		116	116 (100)	26	26 (100)	
UE (CTCAE-Grad ≥3)		116	103 (88,8)	26	16 (61,5)	
Schwerwiegende UE (SUE)		116	85 (73,3)	26	12 (46,2)	
UE, die zum Studienabbruch führten		116	30 (25,9)	26	4 (15,4)	
<p>a) Alle Patienten, denen eine Studienbehandlung zugewiesen wurde.</p> <p>b) Alle Patienten der FAS-Population, die die diagnostischen Kriterien für ASM oder MCL erfüllen und mindestens ein messbares C-Finding und/oder transfusionsabhängige Anämie bestätigt durch das SSC aufweisen.</p> <p>c) Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>d) ein Zyklus entspricht 28 Tage.</p> <p>e) Daten für die FAS-Population liegen nicht vor.</p> <p>f) Anzahl der Patienten mit mindestens einem Wert.</p> <p>g) Die Erfassung der mediatorbedingten Symptome wurde erst mit Amendment 2 eingeführt. Angaben zu Studienbeginn liegen daher nur für einen Teil der Studienpopulation vor.</p> <p>ASM: aggressive systemische Mastozytose, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, FAS: Full analysis set, KI: Konfidenzintervall, MCL: Mastzelleukämie, MCS: Mental Component Summary, MSAS: Memorial Symptom Assessment Scale, MW: Mittelwert, PCS: Physical Component Summary, PEP: Primary efficacy population, SD: Standardabweichung, SF-12: 12-Item Short Form Health Survey, SSC: Study Steering Committee, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse</p>						

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

ca. 20 – 200 Patienten

## 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: 20. Februar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004095/WC500237581.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004095/WC500237581.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Midostaurin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und Mastzelleukämie (MCL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Midostaurin	530.279,30 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.03.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt