

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Midostaurin (Rydapt®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-8: Ergebnisse der Studie RATIFY und Ausmaß des Zusatznutzens.....	25
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	36
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
advSM	Advanced systemic mastocytosis [<i>dt. fortgeschrittene systemische Mastozytose</i>]
AESI	Adverse Event of Special Interest [<i>dt. Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i>]
ALBVVG	Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz
AML	Akute myeloische Leukämie
AML-MRC	AML mit myelodysplastischen Veränderungen
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ASM	Aggressive systemische Mastozytose
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSG	Bundessozialgericht
CR	Complete remission [<i>dt. Komplettremission</i>]
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events [<i>dt. Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen</i>]
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
ELN	European LeukaemiaNet [<i>dt. Europäische Leukämie Netz</i>]
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full analysis set
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor [<i>dt. Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor</i>]
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3 [<i>dt. FMS-artige Tyrosin-Kinase 3</i>]
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard ratio
ICD-10-GM	International Classification of Diseases, 10th revision, German Modification [<i>dt. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme</i>]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
IFN	Interferon
ITD	Interne Tandemduplikation
IWG	International Working Group <i>[dt. Internationale Arbeitsgruppe]</i>
KI	Konfidenzintervall
KIT	Rezeptor aus der Familie der Tyrosinkinase
MCL	Mast cell leukemia <i>[dt. Mastzelleukämie]</i>
MSAS	Memorial Symptom Assessment Scale (Fragebogen zur Erhebung von physischen und psychischen Symptomen)
n. b.	Nicht bestimmbar
ORR	Overall response rate <i>[dt. Gesamtansprechrate]</i>
OS	Overall Survival <i>[dt. Gesamtüberleben]</i>
PCS	Physical Component Summary (Bestandteil der Fragebögen SF-12 / SF-36)
PHYS	Name der MSAS-Subskala zu physischen Symptomen
PSYCH	Name der MSAS-Subskala zu psychischen Symptomen
PT	Preferred Term <i>[dt. bevorzugter Begriff]</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized controlled trial <i>[dt. Randomisierte kontrollierte Studie]</i>
RR	Risk Ratio <i>[dt. relatives Risiko]</i>
SF-12 / SF-36	12-Item Short Form Health Survey (Short Form 12) / 36-Item Short Form Health Survey (Short Form 36) (Namen der Fragebögen)
SGB	Sozialgesetzbuch
SM	Systemische Mastozytose
SM-AHN	Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
SOC	System Organ Class <i>[dt. Systemorganklasse]</i>
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SZT	Stammzelltransplantation
t-AML	therapiebedingte AML
TKD	Tyrosinkinase-Domäne
UE	Unerwünschte Ereignisse
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor <i>[dt. vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor]</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
WHO	World Health Organization [<i>dt. Weltgesundheitsorganisation</i>]
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Midostaurin
Handelsname:	Rydapt®
ATC-Code:	L01EX10
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	30170
Pharmazentralnummer (PZN)	12673158 13890662
ICD-10-GM-Code	C92.0, C92.5, C93.0, C94.0, C94.2 C94.3, C94.31, C96.2
Alpha-ID	I95965, I116127, I76139, I95963, I17638, I132275, I132274, I116126, I128527, I127472, I130416, I127470, I127471, I128529, I128503, I129554, I128505, I132842, I128525, I127469, I77543, I95964, I132272, I17639, I116128, I116129, I116130, I116131, I116132, I132376, I96097, I132745, I116133, I98132, I127474, I128507, I30541, I116148, I116149, I116150, I111422, I24188, I24190, I24192, I24191, I116180, I119474, I24189, I81661, I24182, I77262, I24183, I24186, I24185, I31560, I24184, I116159, I76123, I17636, I116160, I116161, I116162, I116162, I116162, I116162, I116163, I116163, I31111, I116164, I116165, I116166 I18159, I31132, I116195
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie geeignet sind	<p>Eine Induktionstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin oder Idarubicin oder Mitoxantron <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten.</p> <p>gefolgt von einer Erhaltungstherapie: Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus.
B	Patienten mit advSM	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

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

Das Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 21. Dezember 2022 unter der Vorgangsnummer 2022-B-267 statt. Bei dem Termin hat der G-BA die in Tabelle 1-6 genannte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt.

Patienten mit advSM

Das Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 21. Dezember 2022 unter der Vorgangsnummer 2022-B-268 statt. Bei dem Termin legte der G-BA die in Tabelle 1-6 genannte zVT fest.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Nutzenbewertung von Midostaurin in den Anwendungsgebieten der FMS-artigen Tyrosin-Kinase 3 (*FMS-like tyrosine kinase 3*, FLT3)-mutierten akuten myeloischer Leukämie (AML) und der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose (*Advanced systemic mastocytosis*, advSM) ist als eine besonders gelagerte Fallkonstellation anzusehen. Es handelt sich bei der AML und der advSM um seltene Erkrankungen mit aggressivem, quasi-deterministischem Krankheitsverlauf. Durch die Einführung von Midostaurin im Jahr 2017 hat sich die Therapiesituation von Patienten in beiden Anwendungsgebieten dramatisch verbessert:

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der FLT3-mutierten AML im Jahr 2018 hat der G-BA auf Basis der Studie **RATIFY** einen beträchtlichen Zusatznutzen von Midostaurin festgestellt. 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 Europäischen Leukämie Netz (*European LeukaemiaNet*, 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. Somit gelten Patienten mit FLT3-Mutation seit der Markteinführung von Midostaurin nicht mehr als Hochrisiko-Patienten, sondern als Patienten mit einem intermediären Risiko. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass Patienten mit FLT3-Mutation ohne Midostaurin-Therapie kein intermediäres, sondern ein hohes Rezidivrisiko haben. 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. Die Wirksamkeit, Sicherheit und der beträchtliche Zusatznutzen von Midostaurin sind basierend auf der Studie **RATIFY** nachgewiesen. 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. Der G-BA schätzt Midostaurin in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin in der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie als Monotherapie in der Erhaltungstherapie basierend auf der vorliegenden Evidenz als relevante Behandlungsoption ein. In dieser besonderen Fallkonstellation ist es heute nicht mehr möglich, in Ländern mit kommerzieller Verfügbarkeit von Midostaurin, Evidenz gegen eine Vergleichstherapie ohne Midostaurin zu generieren. Sonstige alternative zugelassene Arzneimittel für die Induktions- und 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.

Im Anwendungsgebiet der advSM stellt Midostaurin auch heute nach wie vor das einzig zugelassene Arzneimittel in der Erstlinientherapie und damit einen therapeutischen Solisten dar. Auf Basis der vorliegenden Evidenz wird Midostaurin auch vom G-BA als relevante Behandlungsoption eingeschätzt. Midostaurin wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zum Zeitpunkt der Markteinführung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet der advSM zugesprochen. Für die Therapie dieser Erkrankung existiert seit 2017 auch zulassungsüberschreitend keine andere Therapie mehr, die gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse noch als Therapiestandard angesehen werden kann. Das zu bewertende Arzneimittel Midostaurin stellt seit sechs Jahren den alleinigen Therapiestandard dar. Entsprechend der Entscheidung des Bundessozialgerichts (BSG) vom 22. Februar 2023 (B 3 KR 14/21 R) zu Regadenoson unterliegt der Wirkstoff Midostaurin als therapeutischer Solist keiner Pflicht zur Nutzenbewertung. An diesem Umstand vermag nach der Rechtsauffassung der Novartis auch die gesetzliche Anpassung durch das Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG) nichts zu ändern. In dieser besonderen Fallkonstellation ist es heute unmöglich, für Midostaurin nach der Zulassung im Jahr 2017 direkt vergleichende Evidenz gegenüber der definierten zVT zu generieren. Die Durchführung einer entsprechenden kontrollierten Studie ist nicht genehmigungsfähig und in Ländern mit kommerzieller Verfügbarkeit von Midostaurin nicht durchführbar. Darüber hinaus demonstriert die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** die überlegene Wirksamkeit von Midostaurin im Vergleich zur Off-label-Option Cladribin. Sollte der G-BA, entgegen den im vorliegenden Abschnitt diskutierten Ausführungen zur besonderen Fallkonstellation und der Nicht-Umsetzbarkeit einer Bewertung von Midostaurin gegenüber der definierten zVT, eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V als sachgerecht und angezeigt erachten, reicht Novartis vorsorglich das vorliegende Dossier ein.

Für das Anwendungsgebiet der FLT3-mutierten AML ist aus Sicht von Novartis daher die Fragestellung individuell und anhand der bestverfügbaren Evidenz zu bewerten. Die bestverfügbare Evidenz stellt die von Novartis bereitgestellte und im Rahmen der systematischen Informationsbeschaffung als relevante randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized controlled trial*, RCT) mit patientenrelevanten Endpunkten identifizierte Zulassungsstudie **RATIFY** dar. Für das Anwendungsgebiet der advSM kann aus Sicht von Novartis aufgrund der therapeutischen Solistenstellung der Zusatznutzen anhand der beiden einarmigen Studien **D2201** und **A2213** sowie anhand des indirekten Vergleichs von Midostaurin und Cladribin in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**, der bestverfügbaren Evidenz, abgeleitet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierErwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie geeignet sind

In der randomisierten, doppelblinden, multizentrisch durchgeführten Phase-III-Studie **RATIFY** wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin vs. Vergleichstherapie untersucht. In der Studie **RATIFY** zeigen sich zum finalen 10-Jahres-Datenschnitt folgende Ergebnisse:

Mortalität***Gesamtüberleben***

Die 10-Jahres-Überlebensrate [95%-KI] liegt im Midostaurin-Arm bei 44% [38%; 49%] und im Vergleichsarm bei 39% [33%; 44%]. Die mediane Überlebenszeit [95%-KI] ist unter Midostaurin mit 67,71 Monaten [31,54; 109,7] deutlich länger als im Vergleichsarm mit 25,59 Monaten [18,63; 42,87]. Es zeigt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation (SZT)* ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,820 [0,673; 0,999]; p-Wert: 0,0489).

Morbidität***Ereignisfreies Überleben***

Nach zehn Jahren sind 23% [95%-KI: 19%; 28%] der Patienten der Midostaurin-Gruppe ohne Ereignis, im Vergleichsarm liegt der Anteil bei 17% [95%-KI: 13%; 22%]. Das mediane *Ereignisfreie Überleben* [95%-KI] ist unter Midostaurin mit 8,25 Monaten [5,45; 11,07] deutlich länger als im Vergleichsarm mit 2,99 Monaten [1,91; 5,91]. Es zeigt sich für den Endpunkt *Ereignisfreies Überleben ohne Zensierung nach SZT* ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,793 [0,671; 0,938]; p-Wert: 0,0065).

Krankheitsfreies Überleben

Nach zehn Jahren sind 39% [95%-KI: 32%; 46%] der Patienten der Midostaurin-Gruppe, die innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn eine Komplettremission (*Complete remission, CR*) erreicht hatten, am Leben und ohne Rezidiv und im Vergleichsarm liegt der Anteil bei 33% [95%-KI: 25%; 40%]. Das mediane *Krankheitsfreie Überleben* [95%-KI] ist unter Midostaurin mit 26,74 Monaten [19,78; 92,81] deutlich länger als im Vergleichsarm mit 15,51 Monaten [11,33; 23,46]. Es zeigt sich für den Endpunkt *Krankheitsfreies Überleben ohne Zensierung nach SZT* ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,739 [0,572; 0,954]; p-Wert: 0,0196).

Komplettremission

Für den Endpunkt *CR* zeigt sich ein numerischer Vorteil von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (RR [95%-KI]: 1,10 [0,97; 1,25]; p-Wert: 0,147).

Remissionsdauer

Nach zehn Jahren sind 50% [95%-KI: 42%; 57%] der Patienten der Midostaurin-Gruppe in Remission und nicht an der AML verstorben gegenüber 41% [95%-KI: 33%; 49%] der Patienten der Vergleichsgruppe. Das mediane *Rezidivfreie Überleben* [95%-KI] ist unter Midostaurin mit 95,15 Monaten [22,41; n. b.] deutlich länger als im Vergleichsarm mit 22,18 Monaten [14,13; 115,6]. Es zeigt sich für den Endpunkt *Remissionsdauer ohne Zensurierung nach SZT* ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,736 [0,555; 0,976]; p-Wert: 0,0324).

Stammzelltransplantationen

Der Anteil der Patienten, die eine SZT erhalten hatten, unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,10 [0,97; 1,24]; p-Wert: 0,145). Die Transplantationsrate beträgt 60,8% im Midostaurin-Arm und 55,5% im Vergleichsarm. Die Zeit bis zur SZT war in den Behandlungsgruppen weitestgehend ähnlich.

Unerwünschte Ereignisse

Für keine der bewertungsrelevanten Gesamtraten Unerwünschter Ereignisse (UE) (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbruch wegen UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin und der Vergleichstherapie. Dies gilt gleichermaßen für die Subpopulationen Nordamerika sowie Zentren außerhalb Nordamerikas, die bedingt durch die unterschiedliche Erfassung der UE getrennt ausgewertet wurden.

Es zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie bezüglich folgender Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest, AESI*) (HR [95%-KI]; p-Wert): Gastrointestinale Toxizität jeglichen Schweregrads (HR [95%-KI]: 1,15 [0,97; 1,38]; p-Wert: 0,024), Gastrointestinale Toxizität von CTCAE-Grad 1-2 (HR [95%-KI]: 1,21 [1,01; 1,44]; p-Wert: 0,009), Hauttoxizität von CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 1,67 [1,10; 2,52]; p-Wert: 0,015). Hinsichtlich der ausgewerteten UE nach SOC und PT zeigen sich im Wesentlichen konsistente Ergebnisse zu den a priori definierten AESI.

In der Gesamtschau sind alle UE, bei denen sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Midostaurin zeigt, als bekannte, zumeist häufig bis sehr häufig auftretende Nebenwirkungen in der Fachinformation von Midostaurin angegeben. 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 von Midostaurin im PT schwere Übelkeit (CTCAE-Grad ≥ 3) und bei der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (CTCAE-Grad ≥ 3), der maßgeblich durch den PT schwere Strahlenmukositis (CTCAE-Grad ≥ 3) getrieben wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend führt die Therapie mit Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie zu signifikanten Vorteilen beim *Gesamtüberleben*, dem *Ereignisfreien Überleben*, dem *Krankheitsfreien Überleben* und der *Remissionsdauer*. Zum Zeitpunkt der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 ist der G-BA in Anbetracht des 5-Jahres-Zeitraums noch von einem potenziell kurativen Behandlungseffekt ausgegangen. Da die beobachteten Effekte in den vorliegenden 10-Jahresdaten der **RATIFY**-Studie nach wie vor anhalten, ist der kurative Behandlungseffekt von Midostaurin als belegt anzusehen.

Patienten mit advSM

In den einarmigen Interventionsstudien **D2201** und **A2213** wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin bei erwachsenen Patienten mit advSM klinisch untersucht. In der ergänzend eingeschlossenen und dargestellten **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** wurde die Wirksamkeit von Midostaurin mit Cladribin in der Versorgungsrealität auf Basis eines Patientenregisters verglichen. In den Studien **D2201**, **A2213** und der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** zeigen sich die folgenden Ergebnisse:

Mortalität

Gesamtüberleben

Das *Gesamtüberleben* beträgt in der Studie **D2201** im Median 28,68 Monate [95%-KI: 20,30; 38,01]. Nach 24 Monaten sind noch 52,52% [95%-KI: 42,74; 61,39] der Patienten der Full Analysis Set (FAS)-Population am Leben, nach fünf bzw. acht Jahren sind es 28,17% [95%-KI: 19,91; 37,00] bzw. 23,25% [95%-KI: 15,04; 32,52].

Das *Gesamtüberleben* beträgt in der Studie **A2213** im Median 40,0 Monate [95%-KI: 19,2; n.b.]. Eine spätere Auswertung der Studie **A2213** mit Datenschnitt zum 1. März 2017 bestätigt das Ergebnis (medianes Gesamtüberleben 40,0 Monate [95%-KI: 27,3; 52,7]). Nach 24 Monaten sind noch 61,8% [95%-KI: 38,6; 78,5] der Patienten der FAS-Population am Leben.

Das *Gesamtüberleben* beträgt in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** nach Midostaurin im Median 4,2 Jahre [95%-KI: 2,0; 6,3] im Vergleich zu 1,9 Jahren [95%-KI: 1,2; 2,5] nach Cladribin (p=0,033).

Morbidität

Therapieansprechen

In der Studie **D2201** liegt die *Gesamtansprechrates* ((*Overall response rate*, ORR) gemäß den modifizierten Internationalen Arbeitsgruppen (*International Working Group*, IWG)-Kriterien) unter Midostaurin bei 28,4% [95%-KI: 20,46; 37,57]. Zwei Patienten (1,7%) erreichen eine CR, 18 Patienten (15,5%) eine partielle Remission und 13 Patienten (11,2%) eine klinische Verbesserung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Studie **A2213** liegt die *ORR* (gemäß den modifizierten Valent-Kriterien) unter Midostaurin bei 69% [95%-KI: 50; 88]. Die Hälfte der Studienteilnehmer erreicht ein *beträchtliches Ansprechen* (n=13/26, 50%) und fünf Patienten (19%) ein *partielles Ansprechen*.

Bei Betrachtung aller mit Midostaurin bzw. Cladribin behandelten Patienten (d. h. Patienten, die nur Midostaurin oder nur Cladribin oder sowohl Midostaurin als auch Cladribin in verschiedenen Therapielinien erhalten hatten) in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** liegt die *ORR* bei 35% (n=23/66) bzw. 40% (n=17/43). Der Anteil der mit Midostaurin behandelten Patienten mit einem molekularen Ansprechen war signifikant höher als der mit Cladribin behandelten Patienten. Die Unterschiede waren ausgeprägter bei nur mit Midostaurin behandelten Patienten im Vergleich zu nur mit Cladribin behandelten Patienten.

Die mediane *Ansprechdauer* ist in der Studie **D2201** zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 24. August 2017 noch nicht erreicht. Nach 24 Monaten sind noch 84,75% [95%-KI: 64,15; 94,02] der Patienten der FAS-Population rezidivfrei und nicht an der advSM verstorben, nach fünf bzw. sieben Jahren sind es 78,70% [95%-KI: 55,07; 90,83] bzw. 78,70 [95%-KI: 55,07; 90,83].

Die mediane *Ansprechdauer* zum finalen Datenschnitt der Studie **A2213** (1. März 2017) liegt formell bei 132 Monaten. Dieses Ergebnis wird maßgeblich durch einen Patienten beeinflusst, der nach elf Jahren Behandlung mit Midostaurin eine sekundäre AML entwickelt hatte. Nach zwölf Monaten sind noch 77,0% [95%-KI: 43,5; 92,1] der Patienten der FAS-Population rezidivfrei und nicht an der advSM verstorben, nach 24 Monaten sind es 68,4% [95%-KI: 35,5; 87,0].

Progressionsfreies Überleben

Das *Progressionsfreie Überleben* beträgt in der Studie **D2201** im Median 7,36 Monate [95%-KI: 5,32; 10,97]. Nach 24 Monaten sind noch 23,50% [95%-KI: 15,61; 32,33] der Patienten der FAS-Population am Leben und ohne Krankheitsprogression, nach fünf Jahren sind es 10,80% [95%-KI: 4,29; 20,73].

Das *Progressionsfreie Überleben* beträgt in der Studie **A2213** im Median 41,0 Monate (Min – Max 4,4 - 77,6). Zehn Patienten (38,5%) sind bis zu diesem Zeitpunkt verstorben oder ihre Erkrankung ist fortgeschritten. Nach 24 Monaten sind noch 62,4% [95%-KI: 35,3; 80,7] der Patienten der FAS-Population am Leben und ohne Krankheitsprogression.

Das *Progressionsfreie Überleben* liegt in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** bei 1,6 Jahren bzw. einem Jahr nach Midostaurin bzw. Cladribin. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zum Niveau von $p=0,047$ signifikant zugunsten von Midostaurin.

Leukämiefreies Überleben

Für den Endpunkt *Leukämiefreies Überleben* zeigt sich in der **Beobachtungstudie von Lübke et al. 2022** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Midostaurin gegenüber Cladribin (Median in Jahren [95%-KI]: 2,7 [1,1; 4,4] vs. 1,3 [0,4; 1,6]; p=0,044).

Mediator-bedingte Symptome

In der Studie **D2201** nimmt der Anteil an Patienten mit Mediator-bedingten Symptomen für fast alle Symptome bis zum Ende des 12. Zyklus ab (9/15 Symptomen) oder bleibt unverändert (2/15 Symptomen). Um mehr als 10% verringert sich die Häufigkeit von Bauchschmerzen/-krämpfen, Aszites, Hitzewallungen, Urtikaria pigmentosa und neurologischer Symptome. Zu Studienbeginn liegt bei 51,6% der auswertbaren Patienten ein Aszites vor; nach 12 Zyklen Midostaurin sind nur noch zwei Patienten (6,5%) davon betroffen. Hinsichtlich des Mediator-bedingten Symptoms des Muskel- und Skelettsystems zeigt sich eine Zunahme um ca. 10%. Alle übrigen Mediator-bedingten Symptome, deren Häufigkeit zugenommen hat, betrafen den Gastrointestinaltrakt (hauptsächlich Übelkeit), was bekannte und sehr häufige Nebenwirkungen von Midostaurin und Symptome der Erkrankung sind. Dem gegenüber steht eine deutliche Abnahme des Anteils an Patienten mit Bauchschmerzen/-krämpfen von 35,5% auf 12,9%.

In der Gesamtschau nehmen die Mediator-bedingten Symptome bei der Mehrzahl der Patienten unter Behandlung mit Midostaurin ab und nur bei wenigen Patienten verschlechtern sich die Symptome.

Krankheitssymptomatik mittels MSAS

In der Studie **D2201** wurde der Endpunkt *Krankheitssymptomatik mittels Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS)* anhand der Skalen MSAS-Gesamtscore, MSAS-Global Distress Index (Gesamtbelastung des Patienten durch die Symptome), MSAS-PHYS (körperliche Symptome) und MSAS-PSYCH (psychische Symptome) untersucht. In der Gesamtbetrachtung zeigt sich bereits zum Ende von Zyklus 1 mit Midostaurin bei rund 90% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik mittels MSAS-Gesamtscore um mindestens 0,6 Punkte, die im Studienverlauf erhalten blieb. Die Verbesserung der Krankheitssymptomatik unter Behandlung mit Midostaurin ist über alle Skalen des MSAS konsistent und dauerhaft. Die Rücklaufquoten sind ausreichend hoch, um mindestens bis zu diesem Erhebungszeitpunkt (Ende von Zyklus 54) valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Midostaurin auf die *Krankheitssymptomatik* mittels MSAS treffen zu können.

In der Gesamtschau zeigt sich bei der Mehrzahl der Patienten unter Behandlung mit Midostaurin eine dauerhafte und klinisch relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12

In der Studie **D2201** wurde die *Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12* anhand der Skalen 12-Item Short Form Health Survey (SF-12) Physical Component Summary (PCS)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(physische Gesundheit) und SF-12 Mental Component Summary (MCS) (psychische Gesundheit) untersucht. Bereits zum Ende von Zyklus 1 mit Midostaurin zeigt sich bei 28,0% bzw. 24,2% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezogen auf die physische bzw. psychische Gesundheit um mindestens 8,7 bzw. 9,9 Punkte. Die erreichte Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-12 bleibt unter Behandlung mit Midostaurin im Studienverlauf weitgehend erhalten. Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-12 PCS bzw. MCS schwankt bis zum Ende von Zyklus 36 zwischen 24,7% und 39,7% bzw. 24,2% und 44,4%. Die Rücklaufquoten sind ausreichend hoch, um mindestens bis zu diesem Erhebungszeitpunkt (Ende von Zyklus 39) valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Midostaurin auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12 MCS und SF-12 PCS treffen zu können.

In der Gesamtschau zeigt sich bei einem relevanten Anteil an Patienten eine stabile und klinisch relevante Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Behandlung mit Midostaurin.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten Unerwünschter Ereignisse

Bei allen Teilnehmern der Studie **D2201** trat mindestens ein UE auf. Die Häufigkeit von Schweren UE (CTCAE-Grad 3/4) bzw. SUE liegt in der Studie **D2201** bei 90,5% bzw. 75,9%. Insgesamt 30,2% der Patienten brachen die Studienbehandlung aufgrund eines UE ab.

Analog zur Studie **D2201** trat bei allen Patienten der Studie **A2213** bis zum Datenschnitt zum 3. Dezember 2012 mindestens ein UE auf. Die Häufigkeit von Schweren UE (CTCAE-Grad 3/4) bzw. SUE liegt in der Studie **A2213** bei 61,5% bzw. 46,2%. Insgesamt 15,4% der Patienten brachen die Studienbehandlung aufgrund eines UE ab.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Mindestens ein AESI der Kategorie Schwere Infektionen trat bei 66,4% der Patienten der Studie **D2201** aufgetreten. Rund die Hälfte der beobachteten Ereignisse war von CTCAE-Grad 1/2 und bei 31,9% bzw. 31,0% der Patienten waren die Ereignisse schwer (CTCAE-Grad 3/4) bzw. schwerwiegend.

Leukopenien traten bei 22,4% der Patienten der Studie **D2201** auf. Ein Großteil der beobachteten Ereignisse war von CTCAE-Grad 3/4 (18,1%), schwerwiegende Leukopenien traten jedoch seltener auf (6,9%).

Mindestens ein AESI der Kategorie Lungenerkrankungen (einschließlich Pleuraerguss und interstitielle Lungenerkrankung) trat bei 13,8% der Patienten der Studie **D2201** auf. Der Großteil der beobachteten Ereignisse war vom CTCAE-Grad 1/2, während schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4: 4,3%) und schwerwiegende Ereignisse (5,2%) seltener auftraten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die AESI Kardiale Dysfunktion und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität traten bei weniger als 10% bzw. weniger als 5% der Patienten der Studie **D2201** auf.

Mindestens ein AESI trat bei allen Patienten (100%) der Studie **A2213** auf. Die meisten AESI wurden innerhalb der AESI-Kategorien Gastrointestinale Erkrankungen (100%), Infektionen (61,5%), Hämatologische Ereignisse (57,7%) und Hepatische Ereignisse (34,6%) beobachtet. Die Häufigkeit von AESI lag bei den übrigen AESI-Kategorien bei höchstens 15,4% (Kardiale Ereignisse, QT-Verlängerung, Gastrointestinale Blutungen, Pulmonale und Renale Ereignisse und Reproduktionstoxizität).

In der Gesamtschau aus den Ergebnissen beider Studien sind gastrointestinale UE die häufigsten UE (siehe Anhang 4-G.7) bzw. AESI, und hämatologische UE und Infektionen die häufigsten CTCAE-Grad 3/4 AESI, die unter Behandlung mit Midostaurin beobachtet werden. Es handelt sich um erwartbare und in der Regel handhabbare Nebenwirkungen von Midostaurin oder Symptome der Erkrankung, die sich unter Midostaurin verstärken können. In der Gesamtschau zeigt sich für Midostaurin ein erwartbares und handbares Nebenwirkungsprofil.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie geeignet sind	ja
B	Patienten mit advSM	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie. Das Sterberisiko wird um 18% gesenkt bzw. im Median ein Überlebensvorteil von 42,12 Monaten erzielt. Zum Zeitpunkt der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 ist der G-BA in Anbetracht des 5-Jahres-Zeitraums noch von einem potentiell kurativen Behandlungseffekt ausgegangen. Die vorliegenden 10-Jahresdaten der **RATIFY**-Studie belegen nun den kurativen Behandlungseffekt von Midostaurin. Insgesamt ergibt sich vor dem Hintergrund des belegten kurativen Behandlungseffekts und der erheblich verlängerten Überlebenszeit von Midostaurin für den Endpunkt Gesamtüberleben ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie.

Für die Endpunkte *Ereignisfreies Überleben* und *Krankheitsfreies Überleben* zeigen sich signifikante Vorteile zwischen Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie. Bei der Bewertung der klinischen Relevanz des festgestellten Unterschieds zugunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie ist zu berücksichtigen, dass es sich in Anbetracht des vorliegenden 10-Jahres-Zeitraums um einen kurativen Behandlungseffekt handelt. Zum Zeitpunkt der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 ist der G-BA in Anbetracht des 5-Jahres-Zeitraums noch von einem potenziell kurativen Behandlungseffekt ausgegangen. Da die beobachteten Effekte in den vorliegenden 10-Jahresdaten der **RATIFY**-Studie nach wie vor anhalten, ist der kurative Behandlungseffekt von Midostaurin als belegt anzusehen. Der kurative Behandlungseffekt von Midostaurin zeigt sich endpunktübergreifend bei mehreren patientenrelevanten Endpunkten zur Wirksamkeit, sodass von einem robusten Effekt auszugehen ist. In der vorliegend betrachteten kurativen Therapiesituation kommt den Endpunkten *Ereignisfreies Überleben* und *Krankheitsfreies Überleben* ein besonderer Stellenwert zu, da das Nichterreichen einer CR und Auftreten eines Rezidivs bedeuten, dass der Versuch einer Heilung gescheitert ist. Somit bedeutet ein Rezidiv für die Patienten einen schweren Einschnitt: Bestand vorher eine realistische Hoffnung auf Heilung und damit auf ein längerfristiges Überleben mit guter Lebensqualität, muss nach der Diagnose des ersten Rezidivs von einem deterministischen Verlauf ausgegangen werden. Das Wiederauftreten der Erkrankung bedeutet für die Patienten, dass ihre Aussicht auf eine Heilung deutlich niedriger ist oder für nicht transplantierbare Patienten, dass sie keine Aussicht mehr auf eine Heilung haben. Die Ergebnisse der Endpunkte *Ereignisfreies Überleben* und *Krankheitsfreies Überleben* sind somit von außerordentlicher Patientenrelevanz. Vor dem Hintergrund des belegten kurativen Behandlungseffekts von Midostaurin ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Midostaurin** gegenüber der Vergleichstherapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Des Weiteren zeigt sich im Endpunkt *Remissionsdauer* ein signifikanter Vorteil zwischen Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie. Dieser Vorteil bestätigt ebenfalls den kurativen Behandlungseffekt von Midostaurin und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Midostaurin** gegenüber der Vergleichstherapie.

In der Gesamtschau sind alle UE, bei denen sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Midostaurin zeigt, als bekannte, zumeist häufig bis sehr häufig auftretende Nebenwirkungen in der Fachinformation von Midostaurin angegeben. 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 PT schwere Übelkeit (CTCAE-Grad ≥ 3) und bei der 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 zuungunsten und zugunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil von Midostaurin.

In der Gesamtschau und vor dem Hintergrund der besonders gelagerten Fallkonstellation mit Midostaurin als seit Jahren etabliertem Therapiestandard bei FLT3-mutierter AML, der Wertigkeit 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 vor dem Hintergrund des belegten kurativen Behandlungseffekts von Midostaurin ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse der Studie **RATIFY** und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Midostaurin vs. Vergleichstherapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
UE von besonderem Interesse^c		
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^c		
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: Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
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: Ausmaß: beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
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: Ausmaß: gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Strahlenmukositis (alle Studienzentren)	HR 0,49 [0,25; 0,99]; 0,041	Zusatznutzen: Ausmaß: gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Midostaurin vs. Vergleichstherapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
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: Ausmaß: gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
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
<p>a: 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>b: Nur ergänzende Darstellung, da gemäß Sprechpraxis des G-BA in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sein können.</p> <p>c: Darstellung beschränkt auf Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Patienten mit advSM

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens sind die Ergebnisse bezogen auf die Endpunkte *Gesamtüberleben (Mortalität)*, *Progressionsfreies Überleben* und *Therapieansprechen (Morbidität)*, sowie die Abnahme der meisten *Mediator-bedingten Symptome* und eine nachhaltige Verbesserung der *Krankheitssymptomatik (Morbidität)* und der *Gesundheitsbezogenen Lebensqualität* maßgeblich. Je nach Subtyp und Risikoprofil verläuft die Erkrankung der advSM innerhalb weniger Monate oder Jahre tödlich. Die mediane Lebenserwartung von Patienten mit advSM lag ohne Midostaurin bei 19,5 Monaten. Die progressiven Verlaufsformen der systemischen Mastozytose (SM), speziell die aggressive systemische Mastozytose (ASM) und Mastzellleukämie (*Mast cell leukemia*, MCL), führen ohne entsprechende Behandlung innerhalb weniger Monate zum Tod. Ebenso ist die Lebenserwartung von Patienten mit systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) kurz und liegt im Median bei zwei bis drei Jahren. Zum Vergleich betrug das mediane Gesamtüberleben unter Midostaurin in der Studie **A2213** 40 Monate bei Patienten mit advSM. Die medianen OS-Werte nach SM-Subtyp betragen 40 Monate für die SM-AHN-Patienten, 18,5 Monate für die MCL-Patienten und war zum 10-Jahres-Datenschnitt bei Patienten mit ASM noch nicht erreicht. Die advSM zeigt häufig einen progredienten, aggressiven und deterministischen Verlauf. Die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** bestätigt die Ergebnisse der Zulassungsstudien **D2201** und **A2213** und zeigt die Überlegenheit von Midostaurin gegenüber der Off-Label-Option Cladribin, insbesondere hinsichtlich des Endpunkts *Gesamtüberleben*. Die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** zeigt einen Überlebensvorteil zugunsten von Midostaurin gegenüber Cladribin, und zwar unabhängig davon, ob Midostaurin vor oder nach Cladribin eingesetzt wird. Midostaurin gleicht die unterlegene Wirksamkeit von Cladribin aus, wenn die Patienten zunächst mit Cladribin behandelt worden waren. Obwohl die ORR nach den modifizierten Valent-Kriterien in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** ähnlich war, war der Anteil der mit Midostaurin behandelten Patienten mit einem molekularen Ansprechen signifikant höher als der mit Cladribin behandelten Patienten. Ebenfalls waren die Unterschiede ausgeprägter bei nur mit Midostaurin behandelten Patienten im Vergleich zu nur mit Cladribin behandelten Patienten. Die *UE*, die unter Midostaurin auftreten, sind bei Patienten mit advSM erwartbare und bekannte Nebenwirkungen von Midostaurin und werden seit der Zulassung im Jahr 2017 im Versorgungsalltag routiniert behandelt. Die Aussicht auf ein längeres Überleben und langfristige Krankheitsfreiheit bei nachhaltiger Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität überwiegt die möglichen Nachteile auf Ebene der *UE*. Für Midostaurin ergibt sich somit aufgrund der dramatischen Verbesserung für die Versorgung laut Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht-quantifizierbar.

In der Gesamtschau und vor dem Hintergrund der besonders gelagerten Fallkonstellation mit Midostaurin als seit Jahren etabliertem Therapiestandard bei advSM und einzigem für die Erstlinientherapie zugelassenen Medikament (therapeutischer Solist), der advSM als schwerwiegender, potenziell lebensbedrohlicher Erkrankung und im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zeigt sich für Midostaurin ein nicht quantifizierbarer

Zusatznutzen. Es ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

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

Die AML macht etwa ein Viertel aller Leukämien aus. Sie bildet eine heterogene Gruppe neoplastischer Erkrankungen des blutbildenden Systems, die durch die übermäßige Bildung hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen gekennzeichnet sind. Die Ursache der AML ist unbekannt. Die meisten klinischen Manifestationen der AML beruhen auf der Ansammlung maligner, schwach-differenzierter myeloischer Zellen im Knochenmark, im peripheren Blut und seltener in weiteren Organen. Die ersten Symptome sind zumeist unspezifisch und treten auch bei anderen Erkrankungen auf. Bei Diagnosestellung können Patienten bereits schwer erkrankt sein. In diesen Fällen äußert sich die AML bereits durch ausgeprägte Schwäche, starken Gewichtsverlust und/oder durch lebensbedrohliche Blutungen und Infektionen. In anderen Fällen treten keine Symptome oder Anzeichen zutage und die Leukämie wird zufällig im Rahmen einer Blutuntersuchung entdeckt. Das Fehlen eines spezifischen klinischen Krankheitsbilds erschwert die Diagnose auch bei bereits bestehenden Symptomen. Häufig berichten Patienten zunächst von grippeartigen Symptomen, blauen Flecken oder Kurzatmigkeit und Husten. Diese Symptome werden oftmals von den Patienten selbst nicht allzu ernst genommen, sodass allgemeinmedizinisch zunächst keine Diagnose gestellt wird. Erst später erfolgt nach Überweisung eine Diagnose durch einen Spezialisten. Bei Vorliegen einer AML verschlechtert sich der Gesundheitszustand rapide. Die Prognose hängt von verschiedenen patientenindividuellen Faktoren wie Alter, Komorbiditäten und Mutationsstatus ab. Unbehandelt führt die AML im Median innerhalb von fünf Monaten nach den ersten Symptomen zum Tod. Aufgrund der schnellen Progredienz der Erkrankung sollte eine Therapie nach Diagnosestellung zügig eingeleitet werden.

Midostaurin wird laut Zulassung bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML eingesetzt, die eine FLT3-Mutation tragen. Die aktuelle Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)-Leitlinie empfiehlt die Anwendung in folgenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapiesituationen: in der Induktionstherapie in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin, in der Konsolidierungstherapie mit Cytarabin, sowie in der Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission in Monotherapie. Für eine Behandlung mit Midostaurin kommen in jedem Fall nur Patienten in Frage, bei welchen eine entsprechende intensive Chemotherapie indiziert ist. Die aktuellen ELN-Empfehlungen betonen, dass es einerseits keine allgemein akzeptierten und validierten Kriterien gibt, die über die generelle Eignung eines Patienten für die intensive Chemotherapie entscheiden, dass jedoch andererseits die in klinischen Studien angewandten Ausschlusskriterien in der klinischen Praxis als Anhaltspunkt dienen können. Mittlerweile ist davon auszugehen, dass alle geeigneten Patienten, welche eine Chemotherapie bekommen können und wollen, auch mit einer Chemotherapie therapiert werden.

Patienten mit advSM

Mastzellen (Mastozyten) sind Zellen des Immunsystems. Sie entstehen im Knochenmark und migrieren als unreife Vorläuferzellen in verschiedene Bereiche des Körpers, in denen sie ausdifferenzieren. Sie befinden sich häufig in der Nähe von Gefäßen und Nervenbahnen, wobei sie besonders zahlreich dort auftreten, wo Kontakt mit der äußeren Umgebung besteht (z. B. Haut, oder Schleimhäute der Atemwege und des Verdauungskanal). Bei der Mastozytose handelt es sich um eine seltene, heterogene und insbesondere im Fall der MCL um eine deterministisch verlaufende Erkrankung, die durch unkontrollierte Proliferation, Aktivierung und Akkumulation von u. a. abnormen Mastzellen charakterisiert ist. Am häufigsten sind Haut und Knochenmark betroffen, seltener auch beispielsweise Milz, Leber, Darm oder Lymphknoten. Die Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) unterscheidet zwischen drei Formen der Mastozytose, der kutanen Mastozytose, der systemischen Mastozytose und dem Mastzell-Sarkom. Innerhalb der SM können Patienten entweder an einer isolierten Knochenmarksmastozytose, einer indolenten oder einer schwelenden SM, oder einer advSM leiden.

Midostaurin wird laut Zulassung als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL eingesetzt. Die Zielpopulation entspricht somit Patienten mit advSM in unabhängig von der Therapielinie. Der Verlauf der advSM ist geprägt durch Funktionsstörungen der Organe, die von der Infiltration durch Mastzellen herrühren. Diese Infiltration der Mastzellen in die Organe kann zu deren Schädigung oder Versagen führen. Die typischen C-Findings betreffen das Knochenmark (Zytopenie), die Leber (Hepatomegalie, Aszites, erhöhte Leberwerte), die Knochen (Osteolyse, pathologische Frakturen), die Milz (Splénomegalie, Hypersplenismus) und den Gastrointestinaltrakt (Malabsorption, Hypoalbuminämie, Gewichtsverlust). Je nach Subtyp und Risikoprofil verläuft die Erkrankung der advSM innerhalb weniger Monate oder Jahre tödlich. Die mediane Lebenserwartung von Patienten mit advSM lag ohne Midostaurin bei 19,5 Monaten. Die progressiven Verlaufsformen der SM, speziell die ASM und MCL, führen ohne entsprechende Behandlung innerhalb weniger Monate zum Tod. Ebenso ist die Lebenserwartung von Patienten mit SM-AHN kurz und liegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

im Median bei zwei bis drei Jahren. Die advSM zeigt häufig einen progredienten, aggressiven und deterministischen Verlauf.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Seit der Einführung von Midostaurin im Jahr 2017 wird für betroffene Patienten ein bedeutsamer therapeutischer Bedarf gedeckt:

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

Allgemein besteht die AML-Behandlung für Patienten, für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist, seit der Zulassung von Midostaurin und der Aufnahme von Midostaurin in die maßgeblichen Leitlinien aus einer initialen Induktionstherapie, die eine CR zum Ziel hat, sowie einer darauffolgenden Konsolidierungs- und/oder Erhaltungstherapie. Mit der intensiven Chemotherapie nach dem “3+7-Schema“ im Rahmen der Induktionstherapie können in Abhängigkeit von allgemeinen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika moderate Ansprechraten erzielt werden. Patienten mit FLT3-Mutation haben dabei eine schlechtere Prognose als Patienten ohne FLT3-Mutation. Für Patienten mit neudiagnostizierter AML mit FLT3-Mutation, für die eine intensive Induktions-Chemotherapie geeignet sind, kommen für die Induktionstherapie keine nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen in Betracht. Midostaurin erhöht bei Patienten mit neu diagnostizierter AML mit FLT3-Mutation als Induktionstherapie das Therapieansprechen im Vergleich zur Standardchemotherapie allein.

Für Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Prognose wird im Anschluss an das Erreichen einer CR durch eine Induktionstherapie eine allogene SZT als Postremissionstherapie empfohlen, sofern ein geeigneter Spender zur Verfügung steht und der Patient entsprechend des Transplantationsrisikos und der Begleiterkrankungen für eine allogene SZT geeignet ist. Durch die allogene SZT zeigen sich Verbesserungen im Gesamtüberleben und im krankheitsfreien Überleben, verglichen mit einer Chemotherapie alleine oder einer autologen SZT. Die Zweijahres-Rückfallrate bei Patienten mit FLT3-ITD-Mutation lag bei 30% und bei Patienten ohne eine solche Mutation bei 16%.

Aufbauend auf der (auch durch die Hinzunahme von Midostaurin) erreichten CR steht Midostaurin als kurative Therapieoption bei hohem Rezidivrisiko als Alternative zur SZT sowie bei geringem Rezidivrisiko zur Konsolidierung als auch für die Erhaltungstherapie zur Verfügung und verhindert oder verzögert das Rezidiv dabei klinisch relevant und statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,739 [0,572; 0,954]; p-Wert: 0,0196).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Midostaurin hemmt verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinase, darunter FLT3, KIT, FGFR und VEGFR2, sowie Vertreter der Proteinkinase-C-Serin-Threonin-Kinasen (siehe Modul 2). Mit diesem Ansatz induziert es Zellzyklusarrest und Apoptose von Leukämiezellen und adressiert neben *FLT3*-Tyrosinkinase-Domäne (TKD)-Mutationen dabei insbesondere die prognostisch besonders ungünstige genetische Form der *FLT3*-ITD-positiven AML. Mit der Einführung von Midostaurin im Jahr 2017 konnte für betroffene Patienten somit ein bedeutsamer therapeutischer Bedarf adressiert werden. Konsequenterweise wird das Risiko der *FLT3*-ITD-positiven AML in der aktuellen ELN-Risikoklassifikation nunmehr als intermediär eingestuft und das *FLT3*-ITD Allel-Verhältnis bei der Risikoklassifikation nach genetischen Merkmalen nicht mehr berücksichtigt. Somit gelten Patienten mit *FLT3*-Mutation seit der Markteinführung von Midostaurin nicht mehr als Hochrisiko-Patienten, sondern als Patienten mit einem intermediären Risiko. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass Patienten mit *FLT3*-Mutation ohne Midostaurin-Therapie kein intermediäres, sondern ein hohes Rezidivrisiko haben. Midostaurin wird angewendet in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion bzw. Hochdosis-Cytarabin zur Konsolidierung und als Monotherapie zur Erhaltung. Die Monotherapie mit Midostaurin zur Erhaltung erfolgt für eine Dauer von bis zu zwölf Zyklen zu je 28 Tagen. Midostaurin bietet damit die Möglichkeit der langfristigen Stabilisierung einer CR und zeigt einen kurativen Effekt.

Patienten mit advSM

Midostaurin ist in Deutschland das einzige zur Erstlinienbehandlung der advSM zugelassene Arzneimittel. Midostaurin wird als Erstlinien-Monotherapie, als Salvage-Therapie nach Interferon (IFN)- α , Cladribin- oder zytoreduktiver Behandlung, sowie als Erhaltungstherapie nach allogener SZT empfohlen.

Systemische Wirkstoffe, insbesondere IFN- α und Cladribin (beide außerhalb der jeweiligen Zulassung), zeigten zwar bei kleinen Kohorten von advSM-Patienten initial gute Ansprechraten, die langfristige Anwendung ist jedoch wegen der Toxizität der Wirkstoffe häufig nicht möglich. Eine Auswertung des deutschlandweiten Registers für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen zeigte einen Überlebensvorteil zugunsten von Midostaurin gegenüber Cladribin, und zwar unabhängig davon, ob Midostaurin vor oder nach Cladribin eingesetzt wird. Midostaurin gleicht somit die unterlegene Wirksamkeit von Cladribin aus, wenn die Patienten zunächst mit Cladribin behandelt worden waren.

Die KIT *D816V* Mutation vermittelt eine Resistenz gegen die meisten Tyrosinkinase-Inhibitoren und tritt bei über 90% der SM-Patienten auf. Imatinib ist nur bei Patienten ohne KIT *D816V* Mutation wirksam und ist ebenfalls nicht für die Behandlung im Anwendungsgebiet zugelassen. Zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit advSM mit KIT *D816V*-Mutation steht somit nur Midostaurin zur Verfügung, wobei die Wirksamkeit von Midostaurin unabhängig vom KIT-Mutationsstatus ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Midostaurin ist seit September 2017 das einzige für die Erstlinientherapie zugelassene Medikament im Anwendungsgebiet der advSM. In späteren Therapielinien ist seit 2022 außerdem der Wirkstoff Avapritinib zugelassen. Die ansonsten zur Behandlung der advSM bestehenden Therapieoptionen sind weiterhin limitiert. Midostaurin adressiert den hohen medizinischen Bedarf nach wirksamen und gut verträglichen Therapien in der vorliegend betrachteten Indikation und hat sich als Goldstandard etabliert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz wird Midostaurin auch vom G-BA als relevante Behandlungsoption eingeschätzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene, neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie geeignet sind	735-1.038
B	Patienten mit advSM	349

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie geeignet sind	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie geeignet sind	erheblich	735-1.038
B	Patienten mit advSM	Patienten mit advSM	nicht-quantifizierbar	349
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie geeignet sind	Kostenspanne der therapeutischen Gesamtstrategie ^b : <ul style="list-style-type: none"> • für das 1. Behandlungsjahr: 58.788,31 € - 156.704,54 € • über den gesamten Behandlungszeitraum: 58.788,31 € - 226.635,02 €
B	Patienten mit advSM	376.204,46 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die tatsächlich anfallenden Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich. Ausführungen zu der herangezogenen therapeutischen Gesamtstrategie und der resultierenden Kostenspanne sind in Modul 3A dargestellt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie geeignet sind	<p><u>Eine Induktionschemotherapie:</u></p> <p>Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin oder Idarubicin oder Mitoxantron</p> <p><i>oder</i></p> <p>Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) [nur für Personen mit therapiebedingter AML (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC)]</p> <p><u>gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:</u></p> <p>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</p>	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie geeignet sind	<p>Kostenspanne der therapeutischen Gesamtstrategien^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> für das 1. Behandlungsjahr: 63.530,84 € - 245.210,15 € über den gesamten Behandlungszeitraum: 63.530,84 € - 517.745,58 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Patientinnen und Patienten. <u>gefolgt von einer Erhaltungstherapie:</u> Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus.		
B	Patienten mit advSM	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie	Patienten mit advSM	2.006,04 € - 224.614,31 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die tatsächlich anfallenden Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich. Ausführungen zu den herangezogenen therapeutischen Gesamtstrategien und der resultierenden Kostenspanne sind in Modul 3A dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

Die Behandlung mit Rydapt sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Vor der Einnahme von Midostaurin muss für AML-Patienten eine FLT3-Mutation (als ITD oder in der TKD) mit einem validierten Test bestätigt werden. Rydapt sollte zweimal täglich in Abständen von ungefähr zwölf Stunden eingenommen werden. Die Kapseln sollten zusammen mit Nahrung eingenommen werden. Prophylaktische Antiemetika sollten in Übereinstimmung mit der nationalen medizinischen Praxis und nach Verträglichkeit für den Patienten gegeben werden. Angaben zu Dosisanpassungen, versäumter Dosis und besonderen Patientengruppen können der Fachinformation entnommen werden.

Die Kapseln sollten mit einem Glas Wasser im Ganzen geschluckt werden. Sie dürfen nicht geöffnet, zerkleinert oder gekaut werden, um eine korrekte Dosierung sicherzustellen und den unangenehmen Geschmack des Kapselinhalts zu vermeiden.

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Rydapt hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Rydapt einnehmen, wurden Schwindelgefühl und Vertigo beobachtet. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn bei einem Patienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beurteilt werden.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss eine geeignete symptomatische und unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

Weitere detaillierte Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Midostaurin (Rydapt®) unbedingt zu beachten. Aus dem European Public Assessment Report (EPAR) ergeben sich regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte als Bedingung für das Inverkehrbringen. Die im Risikomanagement-Plan beschriebenen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sind Bedingung für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

Patienten mit advSM

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

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

Die Kapseln sollten mit einem Glas Wasser im Ganzen geschluckt werden. Sie dürfen nicht geöffnet, zerkleinert oder gekaut werden, um eine korrekte Dosierung sicherzustellen und den unangenehmen Geschmack des Kapselinhalts zu vermeiden.

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Rydapt hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Rydapt einnehmen, wurde Schwindelgefühl und Vertigo beobachtet. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn bei einem Patienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beurteilt werden.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss eine geeignete symptomatische und unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

Weitere detaillierte Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Midostaurin (Rydapt®) unbedingt zu beachten. Aus dem EPAR ergeben sich regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte als Bedingung für das Inverkehrbringen. Die im Risikomanagement-Plan beschriebenen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sind Bedingung für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.