

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

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

### **Fragestellung**

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Midostaurin

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

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie 2 Wochen nach Einreichung des Dossiers durch den pU (14.11.2023) am 28.11.2023 gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Im Vergleich zur ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 20.12.2022 wurden die Therapieoptionen in der Erhaltungstherapie durch die Aufnahme der Wirkstoffe Azacitidin und Sorafenib sowie von beobachtendem Abwarten konkretisiert.

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

Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

### **Ergebnisse**

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

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

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

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

#### ***Vom pU vorgelegte Studie RATIFY***

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

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

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

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

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

Die Behandlung mit Midostaurin erfolgte im Interventionsarm gemäß den Vorgaben in der Fachinformation. Dagegen weicht das Dosierungsschema von Daunorubicin von der in der Fachinformation für ein 1-tägiges Intervall vorgegebenen Dosis von 20 bis 40 mg/m<sup>2</sup> KOF ab. Die Dosierung von Cytarabin während der Induktions- und Konsolidierungstherapie entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Insgesamt hat die abweichende Dosierung von Daunorubicin und Cytarabin keine Auswirkung auf die vorliegende Nutzenbewertung, da die Studie aus anderen Gründen nicht relevant ist. Der primäre Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

#### *Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie RATIFY nicht umgesetzt*

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

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

### ***Vom pU vorgelegte Studie A2220***

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

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

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

Primärer Endpunkt der Studie ist das ereignisfreie Überleben.

### ***Bewertung der vom pU vorgelegten Studie A2220***

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

### ***Vom pU vorgelegte Studie AMLSG 16-10***

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

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

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

Primärer Endpunkt der Studie ist das ereignisfreie Überleben.

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

#### *Bewertung der vom pU vorgelegten Studie AMLSG 16-10*

Die Studie AMLSG 16-10 ist für die Ableitung eines Zusatznutzens von Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Die Gabe von Midostaurin als Erhaltungstherapie nach einer Stammzelltransplantation in der Studie AMLSG 16-10 entspricht nicht den Vorgaben in der Fachinformation. Gemäß der Zulassung wird Midostaurin ausschließlich nach einer Konsolidierung mit einer Hochdosis-Chemotherapie eingesetzt, jedoch nicht nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Auch der Einsatz von Midostaurin im Anschluss an eine Konsolidierungstherapie mit der reduzierten Cytarabin-Dosis (1 g/m<sup>2</sup> KOF alle 12 Stunden an den Tagen 1, 3 und 5), die in der Studie bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahren vorgesehen war, ist dementsprechend nicht von der Zulassung von Midostaurin umfasst (ausschließlich nach Konsolidierung mit Hochdosis-Chemotherapie).

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

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

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

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

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

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

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

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