

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

7. März 2024

**Stellungnahme zur
erneuten Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Midostaurin
(akute myeloische Leukämie, Überschreiten der Umsatzschwelle)**

veröffentlicht am 15. Februar 2024

Vorgangsnummer 2023-11-15-D-991

IQWiG Bericht Nr. 1721

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Midostaurin (Rydapt®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Mortalität
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Ereignisfreies Überleben
 - 4.3.2.2. Remissionsrate
 - 4.3.2.3. Lebensqualität
 - 4.3.2.4. Nebenwirkungen
 - 4.4. Bericht des G-BA
 - 4.5. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese erneute Nutzenbewertung von Midostaurin bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) wird nach Überschreiten der gesetzlich festgesetzten Umsatzschwelle von 30 Mio € durchgeführt. Midostaurin ist zugelassen zur Therapie von erwachsenen Patientinnen und Pat. (Pat.) mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen. Midostaurin wird in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission eingesetzt. Midostaurin (Rydapt®) ist ein Multikinase-Inhibitor. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Midostaurin

Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
-	<u>Induktionstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin <i>oder</i> • Idarubicin <i>oder</i> • Mitoxantron <i>oder</i> • Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) (bei t-AML <i>oder</i> AML-MRC) <u>Konsolidierungstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabin <i>oder</i> • Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) und • allogene Stammzelltransplantation <u>Erhaltungstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> • Orales Azacitidin (wenn nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet) • Sorafenib (FLT3-ITD-Mutation nach allogener Stammzelltransplantation) • beobachtendes Abwarten (Personen ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) 	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte ZVT enthält Arzneimittel- und Arzneimittelkombination, die bei anderen Formen der AML als bei Pat. mit FLT3mut empfohlen und eingesetzt werden. Hier sind eine Korrektur und Neubewertung erforderlich.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Midostaurin bei der AML ist RATIFY, eine multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie bei Patienten im Alter zwischen 18-59 Jahren mit Nachweis einer FLT3-Mutation. Ergänzt wird das Dossier durch einen indirekten Vergleich mit Daten der Studie AMLSG 16-10 bei Pat. zwischen 18 und 70 Jahren versus einer historischen Kontrolle.
- In RATIFY führte Midostaurin in Kombination mit Cytarabin/Daunorubicin in der Induktionstherapie, in Kombination mit Hochdosis-Cytarabin in der Konsolidierung und als Einzelsubstanz in einer einjährigen Erhaltungstherapie gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der medianen

Überlebenszeit und vor allem Steigerung der Überlebensrate nach 10 Jahren. Die Daten werden durch die Studie AMLSG 16-10 bestätigt.

- Fast alle schweren Nebenwirkungen von Midostaurin sind auf die intensive Chemotherapie zurückzuführen, spezifisch ist eine höhere Rate von kutanen Nebenwirkungen und Anämie. Bei der Anwendung sind mögliche Arzneimittelinteraktion zu beachten.

Midostaurin gehört zum Standard der Therapie bei Pat. mit FLT3-Mutationen. Daten zum Vergleich von Midostaurin gegenüber oralem Azacitidin in der Erhaltungstherapie liegen nicht vor.

2. Einleitung

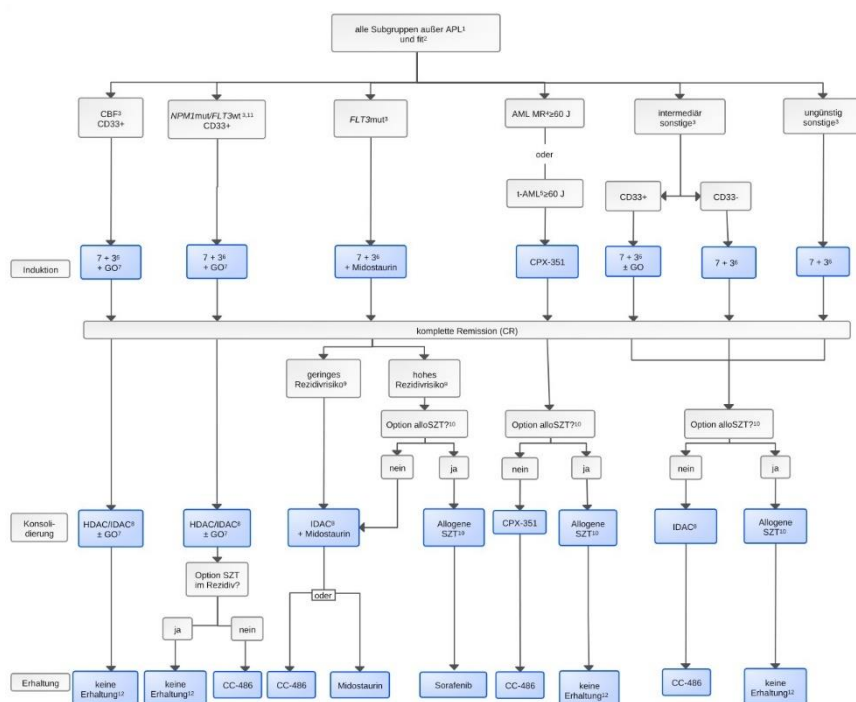
Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach den WHO-/ICC-Klassifikationen anhand zytomorphologischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika. Therapieentscheidungen werden nach Krankheitsbiologie, Komorbidität und den Therapiezielen der einzelnen Patientinnen und Patienten (Pat.) ausgerichtet. Der Therapieanspruch ist bei jüngeren und bei älteren fitten Pat. kurativ [1 - 4].

3. Stand des Wissens

Die Prognose der AML hat sich seit den 70er Jahren stetig verbessert. Den stärksten Einfluss auf die Prognose haben Alter und molekulare bzw. zytogenetische Veränderungen. Ein aktueller Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [3].

Abbildung 1: Therapie der akuten myeloischen Leukämie

Therapie - Algorithmus für die initiale Entscheidung bei Erstdiagnose



Legende:

■ kurative intendierte Therapie;

¹ APL – Akute Promyelozytäre Leukämie ausgeschlossen

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

³ siehe Tabelle 5 [30]

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

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

⁵ t-AML – Therapie-assoziierte AML

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

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

⁸ HDAC – hochdosierte Ara-C; IDAC – intermediär dosierte Ara-C;

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

¹⁰ allo SZT – allogene Stammzelltransplantation

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

¹² nach Möglichkeit MRD-Monitoring

Standardtherapie bei jüngeren und fitten Pat. mit FLT3-Tandemduplikation (FLT3-ITD) und FLT3 Mutation in der Tyrosinkinase Domäne (FLT3-TKD) ist die Kombination einer konventionellen Induktionstherapie mit Midostaurin, in der Konsolidierung wird Midostaurin fortgeführt. Für die Erhaltungstherapie stehen Midostaurin oder orales Azacitidin (CC-486) zur Verfügung. Für Pat. mit FLT3-ITD-Mutation, die allogene Stammzelltransplantation erhalten, wird nachfolgend eine Erhaltungstherapie mit Sorafenib empfohlen. Das Verfahren zum ‚regulären‘ Off-Label-Use von Sorafenib wurde vom G-BA eröffnet und wird derzeit von der Expertengruppe Off-Label beim BfArM bearbeitet.

Midostaurin ist ein Multikinase-Inhibitor, der auch FLT3 hemmt. Es ist ein semisynthetisches Derivat von Staurosporin, einem Alkaloid aus *Streptomyces staurosporeus*. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken Inhibitoren von CYP3A4 (z.B. Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Ritonavir oder Clarithromycin) soll wegen der Gefahr von Midostaurin-Spiegelerhöhungen auf Toxizitäten insbesondere bei Pat. im Alter >60 Jahre verstärkt geachtet werden [5]. Starke CYP3A4-Induktoren sollen wegen der Spiegelabsenkung von Midostaurin nicht gleichzeitig gegeben werden.

Studiendaten zu Midostaurin sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Midostaurin bei der Akuten Myeloischen Leukämie

Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR ²	EFÜ ³	ÜLZ ⁴	ÜLR ⁵
RATIFY Erstlinie, 18-59 Jahre [6, 7]	Placebo	Midostaurin	717	54 vs 59 ⁷ n. s. ⁶	3,0 vs 8,3 0,793 p = 0,0065	25,6 vs 67,7	0,39 vs 0,44 ⁹ 0,820 ⁸ p = 0,0489
AML SG 16-10 Erstlinie, 18 – 70 Jahre [8]	Historischer Vergleich	Midostaurin	855	64,66 vs 74,9 p < 0,001	5,3 vs 13,6 0,55 p < 0,001	13,2 vs 36,2 0,57 ⁸ p < 0,001	0,29 vs 0,44 ¹⁰

¹ N – Anzahl Patienten; ² CR/CRi – Rate kompletter Remissionen, in AML SG 16-10 plus Rate kompletter Remissionen ohne vollständige hämatologische Regeneration; ³ EFÜ – ereignisfreies Überleben, in Monaten; ⁴ ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ ÜLR – ereignisfreie Überlebensrate, in %; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁹ ÜLR – nach 10 Jahren; ¹⁰ ÜLR – nach 5 Jahren, in %;

Midostaurin wurde von der FDA im April 2017, von der EMA im September 2017 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Midostaurin

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt.

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

Anmerkung: In den Leitlinien (und in der Versorgung) werden Pat. mit FLT3-Mutationen und Pat. mit t-AML/AML-MRC als distinkte Entitäten behandelt. Die Leitlinien-Empfehlungen zum Einsatz von Midostaurin beschränken sich auf Pat. mit de novo AM. Entsprechend entfällt Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) als ZVT.

- 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.

Anmerkung: Auch diese ZVT umfasst AML-Entitäten über die FLT3-Mutationen hinaus, einschl. tAML und AML-MRC. Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) gehört auch in der Konsolidierung nicht in die ZVT von Pat. mit de novo AML.

- Erhaltungstherapie:

- Orales Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)
- Sorafenib (nur für Personen mit FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation)
- beobachtendes Abwarten (nur für Personen ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation)

Anmerkung: Die Auflistung von beobachtendem Abwarten bei Personen ohne FLT3-ITD-Mutationen passt hier nicht hinein, da Midostaurin nur für Pat. mit FLT3-Mutationen zugelassen ist. Die Aufnahme von Sorafenib nach allogener SZT ist korrekt, allerdings ist das formale Verfahren von G-BA und BfArM zur Anerkennung des Off-Label-Use noch nicht abgeschlossen.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist RATIFY, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Für die Studie wurden 3.277 erwachsene Pat. im Alter <60 Jahre auf das Vorhandensein von FLT3 Mutationen genetisch gescreent, 717 wurden randomisiert. Deutsche Zentren waren an RATIFY beteiligt. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 7/2008 und 4/2015. Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].

Darüber hinaus enthält das Dossier Daten der Studie AMLSG 16-10. In diese einarmige Studie wurden 440 erwachsene Pat. mit FLT3-Mutationen im Alter bis zu 70 Jahre aufgenommen. In diese Studie wurden auch Pat. mit t-AML (n=19) und mit sekundärer AML (n=31) aufgenommen. Zum Vergleich wurden Daten aus einer historischen Kohorte der Studiengruppe herangezogen. Auch diese Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

In der ersten Nutzenbewertung zu Midostaurin in dieser Indikation wurde in RATIFY eine Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit von 48 Monaten präsentiert. Dieser enorme Effekt war vor allem rechnerisch durch die Separation der Überlebenskurven beim Median von 50% erklärt. Von klinischer Relevanz ist insbesondere die höhere Rate von Langzeitüberlebenden. Diese liegt auch in der Langzeitanalyse signifikant oberhalb der Placebo-Gruppe.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben

Das ereignisfreie Überleben bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch Tod z. B. aufgrund von Komplikationen mit in die Berechnung mit ein. Midostaurin führt auch in der Langzeitanalyse zu einer signifikanten Verbesserung des ereignisfreien Überlebens.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate kompletter Remissionen lag in RATIFY im Midostaurin-Arm etwas, aber nicht statistisch signifikant höher als im Kontroll-Arm. Allerdings weicht die Definition der Remission „CR within 60 days“ vom internationalen Standard ab. Im historischen Vergleich der AMLSG 16-10-Daten war die Rate kompletter Remission einschl. der Pat. mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) unter Midostaurin signifikant höher.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden in RATIFY nicht erhoben.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Auswertung basiert auf der Primärpublikation. Die sehr häufigen schweren Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren im Wesentlichen auf die intensive Chemotherapie mit Cytarabin + Daunorubicin zurückzuführen. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Midostaurin-Arm auftraten waren Anämie (92,7 vs 87,8%) und Exanthem (14,1 vs 7,6%). Übelkeit wurde seltener dokumentiert (5,6 vs 9,6%). Midostaurin führte nicht zu zusätzlicher hämatologischer Toxizität und wies keine höhere Rate an febrilen Neutropenien auf.

Abbildung 1: Schwere unerwünschte Ereignisse in RATIFY [7]

Table 2. Summary of Grade 3, 4, or 5 Adverse Events.			
Adverse Event	Midostaurin Group (N=355)	Placebo Group (N=354)	P Value**
	no. of patients (%)		
Hematologic			
Thrombocytopenia	346 (97)	342 (97)	0.52
Neutropenia	338 (95)	339 (96)	0.86
Anemia	329 (93)	311 (88)	0.03
Leukopenia	93 (26)	105 (30)	0.32
Lymphopenia	68 (19)	78 (22)	0.35
Other blood or bone marrow event	1 (<1)	4 (1)	0.22
Bone marrow hypocellularity	0	1 (<1)	0.50
Nonhematologic			
Febrile neutropenia	290 (82)	292 (82)	0.84
Infection	186 (52)	178 (50)	0.60
Lymphopenia	68 (19)	78 (22)	0.35
Diarrhea	56 (16)	54 (15)	0.92
Hypokalemia	49 (14)	60 (17)	0.25
Pain	47 (13)	44 (12)	0.82
Increased alanine aminotransferase	45 (13)	33 (9)	0.19
Rash or desquamation	50 (14)	27 (8)	0.008
Fatigue	32 (9)	37 (10)	0.53
Pneumonitis or pulmonary infiltrates	28 (8)	29 (8)	0.89
Nausea	20 (6)	34 (10)	0.05
Hyponatremia	31 (9)	23 (6)	0.32
Hyperbilirubinemia	25 (7)	28 (8)	0.67
Mucositis or stomatitis	22 (6)	28 (8)	0.38
Hypophosphatemia	19 (5)	29 (8)	0.14
Hypocalcemia	24 (7)	21 (6)	0.76

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

4. 4. Bericht des IQWiG

Der IQWiG-Bericht kommt aufgrund methodischer Einwände beim Vergleich der Midostaurin-Daten mit der ZVT zum Schluss, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Es gibt im IQWiG-Bericht keine Hinweise, dass die Fehler bei der Festlegung der ZVT wahrgenommen wurden.

Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.

5. Kombinationstherapie

Midostaurin wird in der Induktionstherapie regelhaft in Kombination mit Cytarabin und einem Anthrazyklin und in der Konsolidierung in Kombination mit Cytarabin eingesetzt. In der Erhaltungstherapie wird Midostaurin als Monotherapie verwendet.

6. Diskussion

In den letzten 10 Jahren hat es relevante Fortschritte in der Therapie der AML gegeben. Dazu gehören auch neue Arzneimittel bei Pat. mit FLT3-Mutationen. U. a. der Einsatz von Midostaurin hat dazu geführt, dass Pat. mit FLT3-ITD (und ohne andere, ungünstige genetische Risikofaktoren) in den aktuellen ELN Guidelines jetzt als Intermediate-Risk Group und nicht mehr als High-Risk Group klassifiziert werden.

Im Kontext der frühen Nutzenbewertung ist insbesondere zu diskutieren:

Induktionstherapie

Midostaurin führte in RATIFY und in der Auswertung der AMLSG 16-10-Daten zur signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit und der Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren. Die Daten der AMLSG 16-10 deuten darauf hin, dass dies auch auf Pat. im Alter von 60-70 Jahren zutrifft, die in RATIFY nicht eingeschlossen worden waren, aber von der Zulassung für die EU erfasst werden.

Aktuell wurde mit Quizartinib ein weiterer FLT3-Kinase-Inhibitor in der EU zugelassen. Bei Pat. mit interner Tandemduplikation (FLT3-ITD) wurde in der randomisierten QuANTUM-First-Studie der Zweitgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitor Quizartinib in Kombination mit Standard-Induktion, Konsolidierung und als Erhaltungstherapie für 3 Jahre randomisiert und Placebo-kontrolliert untersucht. Gegenüber Placebo konnte Quizartinib die CR-Rate von 64,9% auf 71,6% erhöhen und die kumulative Rezidivinzidenz nach 2 Jahren von 43,3% auf 31,2% senken. Im Ergebnis verlängerte Quizartinib das mediane Gesamtüberleben gegenüber Placebo signifikant von 15,1 auf 31,9 Monate (HR 0,78; $p=0,0324$) [9]. Daten zum direkten Vergleich von Quizartinib vs Midostaurin liegen nicht vor.

Erhaltungstherapie

In der Erhaltungstherapie hat es nach der Zulassung von Midostaurin relevante Daten zu zwei neuen Arzneimitteln gegeben:

- Sorafenib: Sowohl in einer randomisierten Studie aus Deutschland (SORMAIN) [10] als auch in einer größeren, randomisierten Studie aus China [11, 12] zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Sorafenib bei Pat. nach allogener SZT. Derzeit läuft ein vom G-BA initiiertes Verfahren zum Off-Label-Use von Sorafenib.
- Azacitidin (CC-486): In der Zulassungsstudie für orales Azacitidin wurden Pat. zu Beginn der Erhaltungstherapie randomisiert mit Placebo oder oralem Azacitidin behandelt. Die FLT3-mutierte Subgruppe war mit 63 Pat. klein. Durch die Erhaltung mit CC-486 konnte das mediane rezidivfreie Überleben von 4,6 auf 23,1 Monate signifikant verlängert werden, während das mediane Gesamtüberleben nichtsignifikant von 9,7 auf 28,2 Monate verlängert wurde [13]. Die Daten zur Wirksamkeit von CC-486 wurden an einem Kollektiv älterer Pat. ab 55 Jahren erhoben, während die Midostaurin-Daten von Pat. zwischen 18 und 60 Jahren stammen.

Wir sehen eine Rolle von Midostaurin bei

- Patienten mit kurativem Therapieanspruch
- FLT3 Mutation (sowohl FLT3-ITD als auch FLT3-TKD)

Da die Wirkungsweise von FLT3 bei der AML auch jenseits des 59. Lebensjahrs besteht und ein ungünstiger prognostischer Einfluss von FLT3-ITD im höheren Alter ebenfalls nachweisbar ist, kann ein therapeutischer Nutzen von Midostaurin auch bei Patienten ab 60 Jahren angenommen werden. Die früher übliche Altersbegrenzung intensiver Chemotherapien auf Patienten <60 Jahre ist nicht mehr gültig, auch nicht in Deutschland.

Bei Patienten ohne kurativen Therapieanspruch sehen wir keine Rolle für Midostaurin, ebenso nicht bei Patienten ohne Nachweis einer FLT3 Mutation.

7. Literatur

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

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Lars Bullinger (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, Medizinische Klinik Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Hartmut Döhner (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III, Ulm), Prof. Dr. Michael Heuser (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie & Stammzelltransplantation, Hannover) und Prof. Dr. Christoph Röllig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden) erarbeitet.