



Zusammenfassende Dokumentation

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

Midostaurin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: systemische
Mastozytose)

Vom 2. Mai 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
B.	Bewertungsverfahren.....	28
1.	Bewertungsgrundlagen	28
2.	Bewertungsentscheidung	28
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
2.2	Nutzenbewertung	28
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	29
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma AG	37
5.2	Stellungnahme der Blueprint Medicines (Germany) GmbH	51

5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	59
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	63
D.	Anlagen	81
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	81
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	90

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Midostaurin (Rydapt) wurde am 15. Oktober 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Rydapt zur Behandlung der aggressiven systemischen Mastozytose, der systemischen Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie und der Mastzelleukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 5. April 2018 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Midostaurin im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung Erwachsener mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL)“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen

Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

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

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Midostaurin (Rydapt) gemäß Fachinformation

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

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Midostaurin:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Avapritinib (nur für Personen nach mindestens einer systemischen Vortherapie und mit Thrombozytenzahlen $\geq 50 \times 10^9/L$),
- Cladribin *und*
- Imatinib (nur für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR A Fusionsgen)

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Avapritinib der einzige neben Midostaurin zugelassene Wirkstoff.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption ist im vorliegenden Anwendungsgebiet prinzipiell die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation möglich. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde jedoch davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Midostaurin nicht infrage kommt.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

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

Avapritinib: Beschluss vom 15.09.2022

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 24.06.2023) Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); Teil A:

- IV. Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) bei systemischer Mastozytose

Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie (Stand 20.01.2024) Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen; Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht):

- 15. Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) nur zur symptomatischen Behandlung der systemischen Mastozytose

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

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

Die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung der Mastozytose äußerst limitiert. Es liegt die Leitlinie der NCCN², eine schriftliche Äußerung der DGHO sowie weiterführende Literatur^{3,4} zur Therapie der Mastozytose vor. Therapieempfehlungen beruhen entsprechend der vorliegenden Evidenz auf einarmigen Studien oder retrospektiven Fallserien.^{5,6,7,8,9,10,11,12}

Für bisher unbehandelte Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) stellt Midostaurin den einzig zugelassenen Wirkstoff dar. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.

Da Midostaurin selbst als zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht in Betracht kommt, es sich vorliegend jedoch um fortgeschrittene Formen der Mastozytose handelt, für welche eine zytoreduktive Behandlung indiziert ist, ist vorliegend für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie insbesondere für bisher unbehandelte Patientinnen und Patienten die Betrachtung von nicht zugelassenen Therapieoptionen notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard, wie er sich ohne Midostaurin darstellen würde (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV).

Cladribin stellt evidenzbasiert eine relevante Therapieoption für Patientinnen und Patienten dar, wenn beispielsweise eine schnelle Reduktion der Krankheitslast erforderlich ist. Imatinib ist evidenzbasiert für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRα Fusionsgen eine relevante Therapieoption.

2 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Systemic Mastocytosis, Version 4.2023 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2022.

3 Buonomo A., Nucera E., Criscuolo M. Treatment of indolent and advanced systemic mastocytosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2022, 14(1): e2022040, DOI: <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2022.040>

4 Lee HJ. Recent advances in diagnosis and therapy in systemic mastocytosis. *Blood Res.* 2023 Apr 30;58(S1):96-108. doi: 10.5045/br.2023.2023024. PMID: 37105564; PMCID: PMC10133845.

5 Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 2003;102:4270-4276.

6 Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, et al. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 2009;84:790-794.

7 Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood* 2015;126:1009-1016.

8 Heinrich MC, Joensuu H, Demetri GD, et al. Phase II, open-label study evaluating the activity of imatinib in treating life-threatening malignancies known to be associated with imatinib-sensitive tyrosine kinases. *Clin Cancer Res* 2008;14:2717-2725.

9 Vega-Ruiz A, Cortes JE, Sever M, et al. Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis. *Leuk Res* 2009;33:1481-1484.

10 Alvarez-Twose I, Matito A, Morgado JM, et al. Imatinib in systemic mastocytosis: a phase IV clinical trial in patients lacking exon 17 KIT mutations and review of the literature. *Oncotarget* 2017;8:68950-68963.

11 DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: The phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med* 2021;27:2183-2191.

12 Gotlib J, Reiter A, Radia DH, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: Interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med* 2021;27:2192-2199.

Für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer Vortherapie ist zudem Avapritinib zugelassen. Gemäß Leitlinienempfehlungen und der Fachinformation zu Avapritinib wird eine Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ nicht empfohlen.

Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.

Der G-BA bestimmt daher für den vorliegenden Beschluss, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Avapritinib, Cladribin und Imatinib unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Midostaurin wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin zur Behandlung von Erwachsenen mit ASM, SM-AHN oder MCL legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen einarmigen Phase II Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 sowie einen nicht-randomisierten Vergleich von Lübke et al., 202213 vor.

Studie CPKC412D2201 und Studie CPKC412A2213

Die Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 sind einarmige Phase II Studien.

In die Studie CPKC412D2201 wurden 116 Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose oder Mastzellleukämie, die die Diagnosekriterien gemäß der WHO erfüllten und mindestens ein messbares C-Finding aufwiesen, eingeschlossen.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten als Therapie kontinuierlich Midostaurin bis zum Tod, bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrates.

In die Studie CPKC412A2213 wurden 26 Patientinnen und Patienten mit histologisch nachgewiesener ASM oder MCL eingeschlossen.

13 Lubke J, Schwaab J, Naumann N et al. Superior Efficacy of Midostaurin Over Cladribine in Advanced Systemic Mastocytosis: A Registry-Based Analysis. J Clin Oncol 2022; 40(16): 1783-1794.
<https://doi.org/10.1200/JCO.21.01849>.

Die Patientinnen und Patienten wurden ebenfalls täglich mit Midostaurin behandelt. Die maximale Behandlungsdauer betrug 12 Zyklen à 28 Tage. Wenn nach 2 Zyklen kein Therapieansprechen beobachtet wurde, wurde die Behandlung abgebrochen. Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrate.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien CPKC412D2001 und CPKC412A2213 ermöglichen aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher für die Bewertung eines Zusatznutzens von Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Studie Lübke 2022

Die Publikation von Lübke et al., 2022 beschreibt eine retrospektive, nicht-randomisierte Vergleichsstudie, die Daten aus dem Deutschen Register für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen verwendet. In die Studie wurden 139 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose eingeschlossen, die zwischen 2003 und 2020 in das Register aufgenommen wurden.

Die Patientinnen und Patienten wurden mit Midostaurin oder Cladribin als Monotherapie oder mit einer sequenziellen Gabe beider Wirkstoffe behandelt. Die Dosierung von Midostaurin entsprach der Fachinformation. Cladribin wurde entsprechend den Leitlinienempfehlungen eingesetzt.

In der Registerstudie wurden alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ausschließlich mit Cladribin behandelt. Es erfolgte keine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Cladribin, Avapritinib oder Imatinib unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie entsprechend der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den Daten der Publikation geht nicht hervor, ob es sich bei der untersuchten Patientenpopulation um diejenigen Patientinnen und Patienten handelt, für die Cladribin die patientenindividuell geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie ist.

Um Unterschiede in den Patientencharakteristika der nicht-randomisierten Studie zu berücksichtigen, wurde eine Propensity-Score-Analyse durchgeführt. Das Vorgehen wurde jedoch weder im Dossier noch in der Publikation ausreichend beschrieben. Es fehlen Angaben zur Identifikation und Vollständigkeit der Confounder und detaillierte Angaben zur durchgeführten Adjustierungsmethodik. Im Rahmen der mündlichen Anhörung hat der pharmazeutische Unternehmer angegeben, keinen Zugang zu den detaillierten Studiendokumenten zu haben, da der nicht-randomisierte Vergleich unabhängig vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführt wurde. Für die Nutzenbewertung bleiben hierdurch aber wesentliche methodische Aspekte unklar, sodass nicht beurteilt werden kann, ob die durchgeführte Methodik des indirekten Vergleichs sachgerecht ist.

Aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und insbesondere der fehlenden detaillierten Angaben zur Methodik des nicht-randomisierten Vergleichs wird die Publikation von Lübke et al. für die Nutzenbewertung nicht herangezogen

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin liegen die Ergebnisse der einarmigen Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 sowie des nicht-randomisierten Vergleichs von Lübke aus dem Jahr 2022 vor.

Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studien CPK412D2201 und CPK412A2213 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Die Ergebnisse des nicht-randomisierten Vergleichs von Lübke werden aufgrund der fehlenden detaillierten Angaben zur Methodik und der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Midostaurin für Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„Rydapt wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL)“

Für die Nutzenbewertung von Midostaurin legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der einarmigen Phase II Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 sowie des nicht-randomisierten Vergleichs von Lübke et al., 2022 vor.

Für den nicht-randomisierten Vergleich fehlen relevante Angaben zur durchgeführten Methodik. Darüber hinaus sind die vorgelegten Daten für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Ein Zusatznutzen von Midostaurin als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Diese Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet.

Zum einen bestehen Unsicherheiten bei der Untergrenze der Prävalenz bezüglich der Erfassung von Patientinnen und Patienten mit systemischer Mastozytose und der möglichen Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit indolenter Mastozytose. Zudem ergeben sich Unsicherheiten, da die Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen geringer ist als bei Erwachsenen, der pharmazeutische Unternehmer aber die Prävalenz bezogen auf Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren auf die gesamte GKV-Population überträgt. Bezüglich der Obergrenze der Prävalenz ist unklar, inwieweit die zugrunde gelegten Daten auf die gesamte GKV-Population übertragbar sind.

Darüber hinaus wird bei der Berechnung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt, dass bei den Patientinnen und Patienten, für die Midostaurin indiziert ist, eine zytoreduktive Therapie indiziert sein muss und eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht in Frage kommt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Midostaurin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastrozytose, systemischer Mastrozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie und Mastzelleukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

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

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

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

Für Cladribin und Imatinib liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Zulassungen vor. Für die Kostenkalkulation im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Therapie legt der G-BA die Therapieprotokolle aus den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zugrunde. 14/15

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Midostaurin	Kontinuierlich, 2 x täglich	730	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Avapritinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

14 Reiter A, Jawhar M, Balabanov S et al. Onkopedia Leitlinien - Mastrozytose, systemische [online]. 2020. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastrozytose-systemische/@@guideline/html/index.html>

15 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien - Mastrozytose, systemische - Therapieprotokolle [online]. 2020. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/mastrozytose-systemische-therapieprotokolle/@@guideline/html/index.html>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cladribin	Tag 1 - 5: 28-Tage-Zyklus	3 - 6	5	15 - 30
Imatinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).¹⁶

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Midostaurin	100 mg	200 mg	8 x 25 mg	365	2 920 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Avapritinib	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 mg
Cladribin	0,14 mg/kg	10,78 mg	2 x 10 mg	15 - 30	30 - 60 x 10 mg
Imatinib	400 mg	400 mg	1 x 400 mg	365	365 x 400 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

¹⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Midostaurin 25 mg	4 x 28 WKA	15 991,76 €	2,00 €	910,00 €	15 079,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Avapritinib 200 mg	30 FTA	20 466,13 €	2,00 €	1 168,23 €	19 295,90 €
Cladribin 10 mg	5 ILO	2 006,52 €	2,00 €	254,40 €	1 750,12 €
Imatinib 400 mg/17	90 FTA	538,33 €	2,00 €	41,68 €	494,65 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung; WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Tabax: 15. April 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertige Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertige Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der

Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum

beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL)

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

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

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

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 9. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 25. März 2024 statt.

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Midostaurin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: systemische Mastozytose)

Vom 2. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Mai 2024 (BAnz AT 18.06.2024 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Midostaurin in der Fassung des Beschlusses vom 5. April 2018 (BAnz AT 24.04.2018 B2) werden aufgehoben.**
- 2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Midostaurin in der Fassung des Beschlusses vom 02. Mai 2024 zu dem Anwendungsgebiet „zur Behandlung Erwachsener 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“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Midostaurin

Beschluss vom: 2. Mai 2024

In Kraft getreten am: 2. Mai 2024

BAnz AT 04.07.2024 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. September 2017):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Avapritinib (nur für Personen nach mindestens einer systemischen Vortherapie und mit Thrombozytenzahlen $\geq 50 \times 10^9/L$),
- Cladribin *und*
- Imatinib (nur für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR α Fusionsgen)

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹⁸

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL)

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL)

ca. 300 bis 400 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Midostaurin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose, systemischer

¹⁸ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-111), sofern nicht anders indiziert.

Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie und Mastzelleukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Midostaurin	393 150,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Avapritinib	234 766,78 €
Cladribin	10 500,72 € - 21 001,44 €
Imatinib	2 006,08 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Cladribin i.v.	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	15 - 30	1 500 € - 3 000 €

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

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

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL)

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

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

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

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Midostaurin
(Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung
der 30 Millionen Euro-Grenze: systemische Mastozytose)**

Vom 2. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Mai 2024 (BAnz AT 18.06.2024 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Midostaurin in der Fassung des Beschlusses vom 5. April 2018 (BAnz AT 24.04.2018 B2) werden aufgehoben.
- In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Midostaurin in der Fassung des Beschlusses vom 2. Mai 2024 zu dem Anwendungsgebiet „zur Behandlung Erwachsener 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“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Midostaurin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. September 2017):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung:

- Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

Avapritinib (nur für Personen nach mindestens einer systemischen Vortherapie und mit Thrombozytenzahlen $\geq 50 \times 10^9/L$),

Cladribin und

Imatinib (nur für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR α Fusionsgen)

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL)

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-111), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ⊘: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL)

circa 300 bis 400 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Midostaurin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose, systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie und Mastzelleukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Midostaurin	393 150,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Avapritinib	234 766,78 €
Cladribin	10 500,72 € – 21 001,44 €
Imatinib	2 006,08 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/Einheit	Anzahl/Zyklus	Anzahl/Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Cladribin i.v.	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	15 – 30	1 500 € – 3 000 €

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

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

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL)



5. Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

II.

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

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

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Midostaurin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: systemische Mastozytose)

Steckbrief

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

Fristen

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

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-11-15-D-992)

Modul 1

(PDF 450,62 kB)

Modul 2

(PDF 270,00 kB)

Modul 3B

(PDF 735,45 kB)

Modul 4B

(PDF 7,11 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,70 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Midostaurin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: systemische Mastozytose) - Gemeinsamer Bt Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Midostaurin (Rydapt)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Midostaurin als Monotherapie:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Avapritinib (nur für Personen nach mindestens einer systemischen Vortherapie und mit Thrombozytenzahlen $\geq 50 \times 10^9/L$),
 - Cladribin und
 - Imatinib (nur für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR α Fusionsgen)
- Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie.

Stand der Information: November 2023

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 559,17 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 238,61 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

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

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

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

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

(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.03.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Midostaurin - 2023-11-15-D-992*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

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

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

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. März 2024 um 13:49 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma AG	07.03.2024
Blueprint Medicines (Germany) GmbH	01.03.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.03.2024
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) - <i>verfristet</i>	11.03.2024

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma AG						
Fr. Merker	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Ehness	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Hentschke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Docter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Blueprint Medicines (Germany) GmbH						
Fr. Dr. Silies	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Herold	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Hr. Prof. Dr. Reiter	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma AG

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 521 472 564">Abkürzung</th> <th data-bbox="488 521 1095 564">Bedeutung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 569 472 622">1L</td> <td data-bbox="488 569 1095 622">Erstlinie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 622 472 675">2L</td> <td data-bbox="488 622 1095 675">Zweitlinie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 675 472 727">3L</td> <td data-bbox="488 675 1095 727">Drittlinie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 727 472 780">Abs.</td> <td data-bbox="488 727 1095 780">Absatz</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 780 472 871">advSM</td> <td data-bbox="488 780 1095 871">Advanced systemic mastocytosis [dt. fortgeschrittene systemische Mastozytose]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 871 472 924">ASM</td> <td data-bbox="488 871 1095 924">Aggressive systemische Mastozytose</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 924 472 1045">CHMP</td> <td data-bbox="488 924 1095 1045">Committee for Medicinal Products for Human Use [dt. Ausschuss für Humanarzneimittel]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1045 472 1136">EMA</td> <td data-bbox="488 1045 1095 1136">European Medicines Agency [dt. Europäische Arzneimittelagentur]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1136 472 1203">FLT3</td> <td data-bbox="488 1136 1095 1203">FMS-like tyrosine kinase 3 [dt. FMS-artige Tyrosin-Kinase 3]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1203 472 1256">G-BA</td> <td data-bbox="488 1203 1095 1256">Gemeinsamer Bundesausschuss</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1256 472 1347">GREM</td> <td data-bbox="488 1256 1095 1347">Register für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen</td> </tr> </tbody> </table>	Abkürzung	Bedeutung	1L	Erstlinie	2L	Zweitlinie	3L	Drittlinie	Abs.	Absatz	advSM	Advanced systemic mastocytosis [dt. fortgeschrittene systemische Mastozytose]	ASM	Aggressive systemische Mastozytose	CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use [dt. Ausschuss für Humanarzneimittel]	EMA	European Medicines Agency [dt. Europäische Arzneimittelagentur]	FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3 [dt. FMS-artige Tyrosin-Kinase 3]	G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	GREM	Register für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen	
Abkürzung	Bedeutung																								
1L	Erstlinie																								
2L	Zweitlinie																								
3L	Drittlinie																								
Abs.	Absatz																								
advSM	Advanced systemic mastocytosis [dt. fortgeschrittene systemische Mastozytose]																								
ASM	Aggressive systemische Mastozytose																								
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use [dt. Ausschuss für Humanarzneimittel]																								
EMA	European Medicines Agency [dt. Europäische Arzneimittelagentur]																								
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3 [dt. FMS-artige Tyrosin-Kinase 3]																								
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss																								
GREM	Register für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen																								

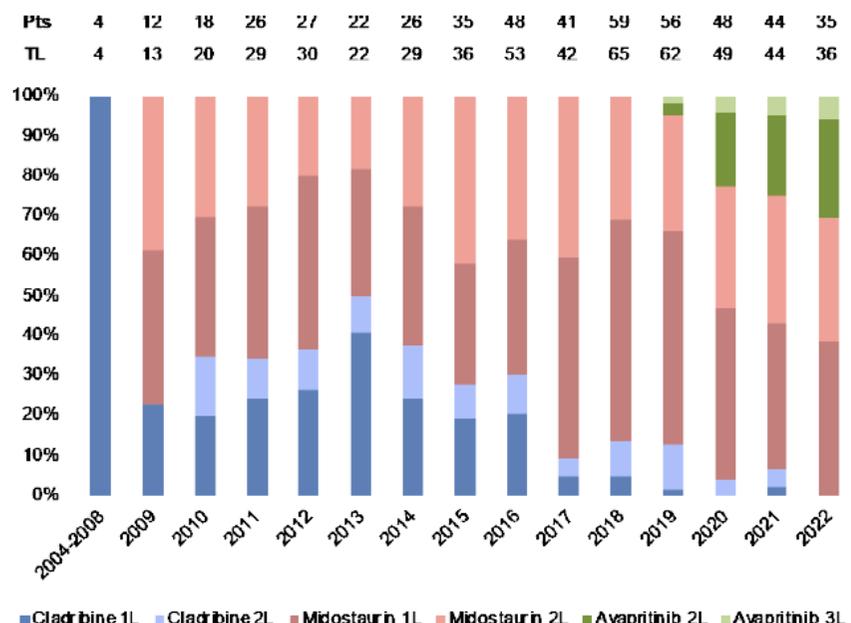
Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	
KI	Konfidenzintervall	
MCL	Mast cell leukemia [dt. Mastzelleukämie]	
Pts	Patienten	
OS	Overall survival [Gesamtüberleben]	
RCT	Randomized Controlled Trial [dt. randomisierte kontrollierte Studie]	
SGB	Sozialgesetzbuch	
SM	Systemische Mastozytose	
SM-AHN	Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie	
TL	Therapielinie	
UE	Unerwünschtes Ereignis	
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie	
<p>Durch die Einführung von Midostaurin im Jahr 2017 hat sich die Therapiesituation von Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose (<i>advanced systemic mastocytosis, advSM</i>) dramatisch verbessert. Bei der advSM handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit aggressivem, quasi-deterministischem Krankheitsverlauf. Je nach</p>		

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Subtyp und Risikoprofil verläuft die Erkrankung der advSM innerhalb weniger Monate oder Jahre tödlich [1].</p> <p>Im Anwendungsgebiet der advSM stellt Midostaurin auch heute nach wie vor das einzig zugelassene Arzneimittel in der Erstlinientherapie dar [2]. Midostaurin ist hier nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse alleiniger Therapiestandard und stellt einen therapeutischen Solisten dar. Mit Aktualisierung der für Deutschland maßgeblichen Leitlinie wurde Avapritinib in den Therapiealgorithmus bei systemischer Mastozytose neu aufgenommen. Avapritinib ist jedoch nur nach mindestens einer systemischen Vortherapie zugelassen [2].</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Evidenz wird Midostaurin auch vom Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als relevante Behandlungsoption eingeschätzt [3]. Midostaurin wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zum Zeitpunkt der Markteinführung auf Basis der einarmigen Zulassungsstudien D2201 und A2213 ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet der advSM zugesprochen [4]. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bewertete die vorliegende Evidenz als ausreichend und bestätigte das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Midostaurin bei advSM. Laut EMA liefern die vorgelegten Analysen zur Ansprechrate überzeugende Evidenz für die Wirksamkeit von Midostaurin [5]. In der vorliegenden seltenen und lebensbedrohlichen Therapiesituation mit hohem medizinischem Bedarf war das Fehlen einer randomisierten klinischen Studie (RCT) aus Sicht des <i>Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)</i> akzeptabel [5].</p> <p>Vor Einführung von Midostaurin wurden unspezifische und im Anwendungsbereich nicht zugelassene Therapien wie Cladribin und</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
<p>Interferon-alpha eingesetzt (s. Abbildung 1) [6]. Dieser Einsatz basierte meist auf retrospektiven Untersuchungen, deren Aussagekraft wesentlich geringer ist als die der prospektiven Studien mit Midostaurin [5].</p>  <table border="1" data-bbox="224 510 1075 574"> <thead> <tr> <th>Pts</th> <th>4</th> <th>12</th> <th>18</th> <th>26</th> <th>27</th> <th>22</th> <th>26</th> <th>35</th> <th>48</th> <th>41</th> <th>59</th> <th>56</th> <th>48</th> <th>44</th> <th>35</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TL</td> <td>4</td> <td>13</td> <td>20</td> <td>29</td> <td>30</td> <td>22</td> <td>29</td> <td>36</td> <td>53</td> <td>42</td> <td>65</td> <td>62</td> <td>49</td> <td>44</td> <td>36</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 1: Therapie der advSM im Versorgungsalltag (Therapielinien in einem Jahr) auf Basis des Deutschen Registers für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen (GREM)¹⁹ [6]</p>	Pts	4	12	18	26	27	22	26	35	48	41	59	56	48	44	35	TL	4	13	20	29	30	22	29	36	53	42	65	62	49	44	36	
Pts	4	12	18	26	27	22	26	35	48	41	59	56	48	44	35																		
TL	4	13	20	29	30	22	29	36	53	42	65	62	49	44	36																		

¹⁹ Ein Patient kann in einem Jahr mehr als eine Therapielinie erhalten haben. Als Therapielinie wurde eine Behandlung mittels Cladribin, Midostaurin und Avapritinib gewertet.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit 2009 spielt Midostaurin in der Versorgung von Patienten mit advSM in Deutschland eine tragende Rolle. Der Einsatz erfolgte dabei bis zur Zulassung im Jahr 2017 im Rahmen klinischer Studien. Diese haben den besonderen Nutzen für Patienten in dieser Indikation gezeigt. Dieser besondere Nutzen hat dazu geführt, dass sich Midostaurin nach der Zulassung fest als Therapiestandard etabliert hat. Der Einsatz von off-label-Therapieoptionen wie Cladribin hat sich aufgrund der Verfügbarkeit von Midostaurin stark reduziert. Midostaurin wird regelhaft in den frühen Therapielinien eingesetzt. Seit 2019 besteht, ebenfalls bis 2021 im Rahmen klinischer Studien, die Option, vorbehandelte Patienten mit Avapritinib zu versorgen. In der Erstlinie bleibt Midostaurin weiterhin die einzig zugelassene und in der Praxis relevante Therapieoption. Durch den umfangreichen Einsatz von Midostaurin hat sich die Situation der Patienten im Anwendungsgebiet dramatisch verbessert.</p> <p>Fazit:</p> <p>Es ergibt sich somit aufgrund der dramatischen Verbesserung für die Versorgung durch Midostaurin ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.8	<p>Aufgrund der dramatischen Verbesserung für die Versorgung durch Midostaurin ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet.</p> <p><i>Gemäß dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin zur Behandlung von Erwachsenen mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (mast cell leukemia, MCL) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</i></p> <p>Laut Verfahrensordnung sind, sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, Nachweise der bestverfügbaren Evidenz einzureichen [7]. Auch laut der Allgemeinen Methoden des IQWiG</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>können einarmige Studien unter bestimmten Voraussetzungen²⁰ ausreichend für die Ableitung des Nutzens sein. Zusätzlich merkt das IQWiG im Rapid Report zur Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen an, dass es im Kontext der Bewertung medizinischer Interventionen bei seltenen, insbesondere sehr seltenen Erkrankungen notwendig sein kann, Kompromisse bei der Aussagesicherheit einzugehen [9].</p> <p>Für das Anwendungsgebiet der advSM können aufgrund der therapeutischen Solistenstellung, der dramatischen Verbesserung der Versorgung und der Etablierung als Therapiestandard keine Studien höchster Evidenzstufe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie²¹ (zVT) durchgeführt werden. Aufgrund der Unangemessenheit solche Studien heute durchzuführen, ist der Zusatznutzen anhand der beiden einarmigen Studien D2201 und</p>	

²⁰ „Ist der Verlauf einer Erkrankung sicher oder nahezu sicher vorhersagbar und bestehen keine Behandlungsoptionen zur Beeinflussung dieses Verlaufs, so kann der Nutzen einer medizinischen Intervention auch durch die Beobachtung einer Umkehr des (quasi)deterministischen Verlaufs bei einer gut dokumentierten Serie von Patientinnen und Patienten abgeleitet werden. Wenn z. B. von einer Erkrankung bekannt ist, dass sie nach Diagnosestellung innerhalb kurzer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tode führt, und in Fallserien beschrieben wird, dass nach Anwendung einer bestimmten Maßnahme die meisten Betroffenen eine längere Zeitspanne überlebt haben, so wird ein solcher dramatischer Effekt ausreichend für die Ableitung eines Nutzens sein können“ [8].

²¹ Als zVT legte der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Avapritinib (nur für Personen nach mindestens einer systemischen Vortherapie und mit Thrombozytenzahlen $\geq 50 \times 10^9/L$), Cladribin und Imatinib (nur für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR A Fusionsgen) unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie fest. Die ursprüngliche zVT Option Best-Supportive-Care entfällt [10].

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>A2213 sowie anhand des indirekten Vergleichs von Midostaurin und Cladribin in der Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 [11] abzuleiten. Die genannten Studien stellen die bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet dar.</p> <p>In den einarmigen Interventionsstudien D2201 und A2213 wurde 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 [11] wurde die Wirksamkeit von Midostaurin mit Cladribin in der Versorgungsrealität auf Basis des Deutschen <i>Registers für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen</i> verglichen.</p> <p>Für die Gesamtschau des Zusatznutzens sind die Ergebnisse bezogen auf die Endpunkte Gesamtüberleben (Mortalität), Progressionsfreies Überleben und Therapieansprechen (Morbidity), sowie die Abnahme der meisten Mediator-bedingten Symptome und eine nachhaltige Verbesserung der Krankheitssymptomatik (Morbidity), der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der unerwünschten Ereignisse maßgeblich. Je nach Subtyp und Risikoprofil verläuft die Erkrankung der advSM innerhalb weniger Monate oder Jahre tödlich [1]. Die mediane Lebenserwartung von Patienten mit advSM lag ohne Midostaurin bei 19,5 Monaten [12]. Die progressiven Verlaufsformen der</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>systemischen Mastozytose (SM), speziell die ASM und MCL, führen ohne entsprechende Behandlung innerhalb weniger Monate zum Tod [1]. Ebenso ist die Lebenserwartung von Patienten mit SM-AHN kurz und liegt im Median bei zwei bis drei Jahren [13]. Zum Vergleich betrug das mediane Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>, OS) unter Midostaurin in der Studie A2213 40 Monate (95%-KI: 27,3–52,7) bei Patienten mit advSM. Die medianen OS-Werte nach SM-Subtyp betragen 40 Monate (95%-KI: 24,2–55,9) für die SM-AHN-Patienten, 18,5 Monate (95%-KI: 0–62,2) für die MCL-Patienten. Bei Patienten mit ASM (n=3) war das mediane OS zum 10-Jahres-Datenschnitt noch nicht erreicht [14]. 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 somit die unterlegene Wirksamkeit von Cladribin aus, wenn die Patienten zunächst mit Cladribin behandelt worden waren. Obwohl die Gesamtansprechrates (<i>overall response rate</i>, ORR) nach den modifizierten Valent-Kriterien in der Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 ähnlich war, war der Anteil der mit Midostaurin</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behandelten Patienten mit einem molekularen Ansprechen signifikant höher als der mit Cladribin behandelten Patienten. Ebenfalls waren die Unterschiede ausgeprägter bei Patienten, die ausschließlich Midostaurin erhalten hatten, im Vergleich zu Patienten, die ausschließlich Cladribin erhalten hatten [11].</p> <p>Durch die Behandlung mit Midostaurin erhalten die Patienten die Chance auf ein längeres Überleben und langfristige Progressionsfreiheit bei Rückgang der Mediator-bedingten Symptomatik.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten hat sich unter Behandlung mit Midostaurin verbessert.</p> <p>Die Unerwünschten Ereignisse (UE) sind bei Patienten mit advSM erwartbare und bekannte Nebenwirkungen von Midostaurin. Sie sind meist gut handhabbar, für die Patienten tolerabel und die behandelnden Ärzte sind sechs Jahre nach Markteinführung mit dem Nebenwirkungsprofil von Midostaurin vertraut.</p> <p>Fazit:</p> <p>Der Nutzen für Patienten mit advSM ist vor dem Hintergrund der besonders gelagerten Fallkonstellation mit Midostaurin als seit Jahren etabliertem Therapiestandard bei advSM und einzigem zugelassenen Medikament (therapeutischer Solist) für die Erstlinientherapie zu bewerten. Bei der advSM handelt es sich um</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzen von Midostaurin liegen die Ergebnisse der einarmigen Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 sowie des nicht-randomisierten Vergleichs von Lübke aus dem Jahr 2022 vor.</p> <p>Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studien CPK412D2201 und CPK412A2213 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Die Ergebnisse des nicht-randomisierten Vergleichs von Lübke werden aufgrund der fehlenden detaillierten Angaben zur Methodik und der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Midostaurin für Erwachsene mit aggressiver systemischer</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung mit (quasi)deterministischem Krankheitsverlauf. In der Gesamtschau ergibt sich somit aufgrund der dramatischen Verbesserung für die Versorgung durch Midostaurin ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet.	Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

1. Horny HP, Sotlar K, Valent P, Hartmann K. Die Mastozytose: Eine Erkrankung der hämopoetischen Stammzelle. Dtsch Arztebl Int 2008; 105(40):686–92. doi: 10.3238/arztebl.2008.0686.
2. Schwaab J, Balabanov S, von Bubnoff N, Jawhar M, Panse J, Sperr WR, Valent P, Reiter A. Onkopedia Leitlinien - Mastozytose, systemische; 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 15.02.2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-267 / 2022-B-268 (21. Dezember 2022); 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Midostaurin (aggressive systemische Mastozytose) vom 5. April 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3279/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_ASM_D-319_BAnz.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
5. European Medicines Agency. Assessment report Rydapt. International non-proprietary name: midostaurin. Procedure No. EMEA/H/C/004095/0000; 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rydapt-epar-public-assessment-report_en.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
6. Lübke J, Reiter A. Interner Bericht. Registeranalyse aus dem Deutschen Register für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen (GREM); 2024.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024 B6 in Kraft getreten am 20. Februar 2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf, aufgerufen am 06.03.2024.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 7.0 vom 19.09.2023 2023.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rapid Report. Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen; 2014. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/mb13-01_rapid-report_studien-bei-seltenen-erkrankungen.pdf, aufgerufen am 03.10.2023.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Midostaurin (systemische Mastozytose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Projekt: A23-111, Version: 1.0, Stand: 09.02.2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7135/2023-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Midostaurin_D-992.pdf, aufgerufen am 15.02.2024.
11. Lübke J, Schwaab J, Naumann N, Horny H-P, Weiß C, Metzgeroth G et al. Superior Efficacy of Midostaurin Over Cladribine in Advanced Systemic Mastocytosis: A Registry-Based Analysis. J Clin Oncol 2022; 40(16):1783–94. doi: 10.1200/JCO.21.01849.
12. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Final appraisal document. Midostaurin for treating advanced systemic mastocytosis; 2021. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta728/documents/final-appraisal-determination-document>, aufgerufen am 29.09.2023.

13. Reiter A, Jawhar M, Balabanov S, Bubnoff N von, Panse J, Sperr WR et al. Onkopedia Leitlinien - Mastozytose, systemische; 2020. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 15.08.2023.
14. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, Langford C, Perkins C, Ma J et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia* 2018; (32):470–8. doi: 10.1038/leu.2017.234.

5.2 Stellungnahme der Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Datum	01.03.2024
Stellungnahme zu	Midostaurin / RYDAPT®
Stellungnahme von	<i>Blueprint Medicines (Germany) GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Midostaurin (RYDAPT®) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V durch das IQWiG, die am 15. Februar 2024 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht wurde [1].</p> <p>Der Wirkstoff Midostaurin (RYDAPT®) ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Rydapt-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission, indiziert. Desweiteren ist der Wirkstoff auch als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL), indiziert [2].</p> <p>Die Blueprint Medicines (Germany) GmbH (im Folgenden Blueprint Medicines) hat 2022 mit Avapritinib eine Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie (im Folgenden mit advSM abgekürzt) erhalten [3].</p>	

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt Blueprint Medicines daher im Folgenden zur Nutzenbewertung von Midostaurin Stellung.</p> <p>Allgemeine Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none">- Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zwei Wochen nach Einreichung des Dossiers durch den pU angepasst. Die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie umfasste auch Best Supportive Care (BSC). Das IQWiG erläutert, dass dies für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz bliebe, da der pU für keine der genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien geeignete Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens vorlegt. Nichtsdestotrotz möchte Blueprint Medicines darauf hinweisen, dass eine kurzfristige Änderung der zVT in einem laufenden Verfahren große Auswirkungen für pharmazeutische Unternehmen haben kann, da die vom G-BA festgelegte zVT auch kurzfristig nicht verbindlich ist und ohne klare Systematik zu einem willkürlichen Zeitpunkt – auch nach der Dossiereinreichung – verändert wird. Aufgrund der mangelnden Verbindlichkeit der G-BA-Beratung und der fehlenden Planbarkeit für den pU wird mit Dossiereinreichung die Möglichkeit genommen, den Zusatznutzen in Bezug auf die im nachhinein veränderte zVT darzulegen.- Desweiteren veröffentlicht der G-BA das Dokument zu „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ erst mit	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der abschließenden Nutzenbewertung. Daher sind die vorgenommenen Abwägungen, die zur Änderung der zVT führten, für den pharmazeutischen Unternehmer intransparent und können im gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahren nicht kommentiert werden. Eine Änderung der zVT, insbesondere in einem laufenden Verfahren sollte daher vermieden werden.</p> <p>Dossierbezogene Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Aufnahme Avapritinib als zVT nimmt Blueprint Medicines positiv zur Kenntnis. Die Therapieerweiterung durch Avapritinib in der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose, welches in 2022 eingeführt wurde, spiegelt den gegenwärtigen medizinischen Standard wider [4,5]. - Gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO bestimmt der G-BA für den evidenzbasierten Nachweis eines Zusatznutzen gegenüber dem derzeitigen medizinischen Standard regelmäßig die zVT im Anwendungsgebiet des Arzneimittels. Ein Kriterium des G-BA ist dabei die Zulassung im Anwendungsgebiet. Im vorliegenden Fall befinden sich neben Avapritinib auch Arzneimittel im zVT-Korb, die keine Zulassung für die fortgeschrittene systemische Mastozytose haben und somit nur „off-label“ einsetzbar sind. Mit Midostaurin und Avapritinib stehen seit 2017 bzw. 2022 zugelassene Therapieoptionen für die Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet zur Verfügung. 	<p>Die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung der Mastozytose äußerst limitiert. Es liegt die Leitlinie der NCCN, eine schriftliche Äußerung der DGHO sowie weiterführende Literatur zur Therapie der Mastozytose vor. Therapieempfehlungen beruhen entsprechend der vorliegenden Evidenz auf einarmigen Studien oder retrospektiven Fallserien.</p> <p>Für bisher unbehandelte Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) stellt Midostaurin den einzig zugelassenen Wirkstoff dar. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.</p> <p>Da Midostaurin selbst als zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht in Betracht kommt, es sich vorliegend jedoch um fortgeschrittene Formen der Mastozytose handelt, für welche eine zytoreduktive Behandlung indiziert ist, ist vorliegend für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie insbesondere für bisher unbehandelte Patientinnen und Patienten die Betrachtung von nicht zugelassenen Therapieoptionen notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard, wie er sich ohne</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>A. Ein weiteres Kriterium für die Festsetzung der zVT ist, dass sie dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet entsprechen soll. In der deutschen Onkopedia Leitlinie (überarbeitet im Januar 2024) werden Midostaurin und Avapritinib als Therapie für Patienten unabhängig vom KIT-Status genannt. Imatinib wird nur für die Behandlung von KIT D816 negativen Patienten erwähnt. Cladribin als Monotherapie zum raschen Debulking bei hoher Tumorlast und in rasch fortschreitenden Fällen kann eine Polychemotherapie indiziert werden. Laut Leitlinie ist für Cladribin der Stellenwert bei der Behandlung der fortgeschritten systemischen Mastrozytose auf Grund der (neuen) zugelassenen Therapien in den Hintergrund gerückt. Imatinib wird nur für weniger als 2% der Patienten empfohlen [4].</p> <p>B. In der amerikanischen NCCN-Leitlinie werden Avapritinib und Midostaurin explizit als bevorzugte Behandlung für Patienten im Anwendungsgebiet genannt. Imatinib findet keine Erwähnung und Cladribin nur mit schwächerer Evidenz als zielgerichtete Therapien [5]. Auf Grund der fehlenden Zulassung von Imatinib und Cladribin für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastrozytose und mit Hinweis auf die aktualisierten Leitlinien im Anwendungsgebiet, sollten Cladribin und Imatinib als zVT ausgeschlossen werden.</p>	<p>Midostaurin darstellen würde (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV).</p> <p>Cladribin stellt evidenzbasiert eine relevante Therapieoption für Patientinnen und Patienten dar, wenn beispielsweise eine schnelle Reduktion der Krankheitslast erforderlich ist. Imatinib ist evidenzbasiert für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFRα Fusionsgen eine relevante Therapieoption.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer Vortherapie ist zudem Avapritinib zugelassen. Gemäß Leitlinienempfehlungen und der Fachinformation zu Avapritinib wird eine Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ nicht empfohlen.</p> <p>Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.</p> <p>Der G-BA bestimmt daher für den vorliegenden Beschluss, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Avapritinib, Cladribin und Imatinib unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie.</p>

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Blueprint Medicines (Germany) GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Midostaurin (systemische Mastozytose). Abrufbar unter:
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1012/>
2. Fachinformation RYDAPT®, Stand der Information Juli 2023
3. Fachinformation Ayyakyt®, Stand der Information Dezember 2023
4. Onkopedia-Leitlinie Systemische Mastozytose. Stand: Januar 2024
5. NCCN-Leitlinie Systemische Mastozytose. Stand: August 2023

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Februar 2024 eine Nutzenbewertung zu Midostaurin (Rydapt) von Novartis Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Midostaurin ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit aggressiver systemischer Mastozytose, systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie oder Mastzellleukämie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patient:innenindividuelle Therapie unter Auswahl von Avapritinib, Cladribin und Imatinib unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt worden seien. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo:</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Midostaurin § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	7. März 2024
Stellungnahme zu	Midostaurin
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese erneute Nutzenbewertung von Midostaurin bei der systemischen Mastozytose wird nach Überschreiten der gesetzlich festgesetzten Umsatzschwelle von 30 Mio € durchgeführt. Midostaurin ist zugelassen zur Therapie von Patientinnen und Pat. (Pat.) mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL). Midostaurin (Rydapt®) ist ein Multikinase-Inhibitor. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Midostaurin</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Pat.individuelle Therapie unter Auswahl von - Avapritinib (nach Vortherapie) - Cladribin - Imatinib</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>						Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	Pat.individuelle Therapie unter Auswahl von - Avapritinib (nach Vortherapie) - Cladribin - Imatinib	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	-
Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG																	
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																
-	Pat.individuelle Therapie unter Auswahl von - Avapritinib (nach Vortherapie) - Cladribin - Imatinib	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	-																

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die systemische Mastozytose ist eine seltene hämatologische Erkrankung mit sehr variablem klinischem Verlauf. Die Indikation zur Therapie mit Midostaurin beschränkt sich auf Pat. mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose (AdvSM). • Basis der frühen Nutzenbewertung von Midostaurin bei der fortgeschrittenen SM sind zwei nicht-randomisierte Phase-II-Studien (CPKC412D2201 und CPKC412A2213) mit 26 bzw. 116 Pat. • Midostaurin führt als Monotherapie zu hohen Ansprechraten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 2,4 bzw. 3,3 Jahren. In einem retrospektiven Registervergleich mit Cladribin zeigte die Therapie mit Midostaurin ein signifikant verlängertes medianes Gesamtüberleben (4,2 vs. 1,9 Jahre). • Die Langzeitbeobachtungen ergaben keine neuen Erkenntnisse zu Nebenwirkungen und zur Sicherheit von Midostaurin. <p>Midostaurin ist seit der Zulassung zum Standard in der Erstlinientherapie von Pat. mit AdvSM geworden.</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Die systemische Mastozytose (SM) ist eine seltene und heterogene Gruppe von Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle, die durch eine pathologisch gesteigerte Akkumulation von Mastzellen in einem oder mehreren Organsystemen gekennzeichnet ist. Der klinische Verlauf ist interindividuell sehr unterschiedlich und hängt vom Subtyp ab. Entsprechend der aktuellen World Health Organization (WHO-5)-Klassifikation und der International Consensus Classification (ICC) von 2022 erfolgt die Einteilung in die fortgeschrittene SM (engl.: „advanced“, AdvSM), welche mit einer sehr schlechten Prognose vergesellschaftet ist, und in die Non-AdvSM (indolente SM [ISM] Knochenmarkmastozytose [BBM] und smoldering SM [SSM]), welche in der Regel mit einer nahezu normalen Lebenserwartung einhergehen, unterteilt [1, 2]. Die AdvSM gliedert sich in drei weitere Subtypen: die am häufigsten vorkommende SM mit assoziierter hämatologischer/myeloischer Neoplasie (SM-AHN/SM-AMN; >80% der Pat. mit AdvSM), sowie die selteneren Typen aggressive SM (ASM) und Mastzelleukämie (MCL). Die durch die Mastzellinfiltration verursachte Organbeteiligung kann Funktionseinschränkung von Organen bedingen (sogenannten C-Findings, z.B. Zytopenien, Hypalbuminämie,</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>portale Hypertonie, Malabsorption) [3]. Während für die Diagnosestellung einer ASM mindestens 1 C-finding vorliegen muss, ist dies für die Diagnose einer SM-AHN/AMN oder MCL nicht obligat, liegt aber häufig vor. Für die Diagnose einer SM-AHN/AMN müssen bei jedem Pat. sowohl die nach WHO-5 und ICC definierten Diagnosekriterien der SM als auch einer weiteren hämatologischen/myeloischen Neoplasie vorliegen. Die Diagnose einer MCL erfordert den Nachweis von mindestens 20% Mastzellen im Knochenmarkausstrich außerhalb der Bröckel. Die ICC erlaubt bei Punctio sicca auch die Diagnose anhand der Knochenmarkhistologie. Unabhängig von Funktionsstörungen der betroffenen Organe können durch vermehrt ausgeschüttete Mastzell-Mediatoren vielfältige Symptome (z.B. Fatigue, Allergien, Unverträglichkeiten, Juckreiz, Diarrhö, Tenesmen etc.) auftreten.</p> <p>In der überwiegenden Zahl der Fälle (>90%) ist eine aktivierende Mutation (vorwiegend D816V) in der Rezeptor-Tyrosinkinase KIT (auch CD117, c-Kit oder Stammzellfaktor-Rezeptor) nachweisbar, die als pathogenetisch relevant gilt [4, 5]. Für Diagnose und Verlaufsbeurteilung sehr wichtig ist eine bei nahezu allen Pat. mit AdvSM im Serum nachweisbare Erhöhung der von Mastzellen produzierten Tryptase. Durch eine verbesserte Diagnostik und eine erhöhte Aufmerksamkeit versorgender Ärzte (z.B. häufigere Serumtryptase-Bestimmung, Nachweis der <i>KIT</i> D816V Mutation z.B. im Rahmen von NGS-Diagnostik) ist in den letzten Jahren eine zunehmende Zahl an Pat. mit AdvSM in Deutschland diagnostiziert worden.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Behandlung der SM berücksichtigt verschiedene Therapiemodalitäten. Die Therapie der indolenten Formen ISM und SSM ist weitgehend symptomorientiert und abhängig vom individuell häufig sehr heterogenen Krankheitsbild bei Diagnose und im Verlauf. Ein Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [6].</p> <p>Abbildung 1: Therapie der nichtfortgeschrittenen (non-AdvSM) und der fortgeschrittenen Mastozytose (AdvSM) [6]</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapiealgorithmus der nicht fortgeschrittenen (non-AdvSM) und fortgeschrittenen SM (AdvSM)</p> <pre> graph TD Non-AdvSM[Non-AdvSM] --> ISM[ISM] Non-AdvSM --> BMM[BMM] Non-AdvSM --> SSM[SSM] AdvSM[AdvSM] --> ASM[ASM] AdvSM --> SMAHN[SM-AHN] AdvSM --> MCL[MCL] ISM --> BasisTherapie[Basis-Therapie] BMM --> BasisTherapie SSM --> BasisTherapie ASM --> BasisTherapie SMAHN --> BasisTherapie MCL --> BasisTherapie BasisTherapie --> Erweiterung[Erweiterung der Basis-Therapie] Erweiterung --> Zielgerichtete[Zielgerichtete und zytoreduktive Therapie] </pre> <p>Basis-Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - HR1- und HR2-Blocker - Bei ausgeprägter Osteopenie oder Osteoporose: Bisphosphonate - Bei Vitamin D Mangel: Vitamin D (ggf. + Vitamin K2) <p>Erweiterung der Basis-Therapie (symptomatisch / individualisiert)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusätzlich zu HR1-Blocker: Mastzellstabilisatoren / Leukotrienantagonisten / Steroide / Omalizumab - Zusätzlich zu HR2-Blocker: Protonenpumpen-Inhibitoren - Bisphosphonat-resistente Osteopathie: RANKL-Inhibitor oder IgG2-Antikörper - Bei therapierefraktären Knochenschmerzen / Osteoporose / gastrointestinaler Symptomatik: IFN-alpha¹ <p>Zielgerichtete und zytoreduktive Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Midostaurin (unabhängig vom KIT Status)² - Avapritinib (unabhängig vom KIT Status)³ - Imatinib¹ (nur KIT D816 negative Patienten) - Cladribin¹ als Monotherapie zum raschen Debulking bei hoher Tumorlast⁴ - In rasch fortschreitenden Fällen: Polychemotherapie (wie bei AML), Cladribine-haltiges Regime - Bei Eignung: allogene Stammzelltransplantation - Prüfung des Einschlusses in eine klinische Studie <p>Legende: ISM, indolente SM; SSM, smoldering SM; ASM, aggressive SM; SM-AHN, SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie; MCL, Mastzell-Leukämie.</p> <p>¹ nur off-label; ² insbesondere bei hoher KIT D816V Mutationslast, z.B. $\geq 5-10\%$ im peripheren Blut und Nachweis einer AdvSM sollte Midostaurin im Therapiemanagement (ggf. additiv) berücksichtigt werden. ³ zugelassen nach einer systemischen Vortherapie bei der AdvSM in einer Startdosis von 200 mg tgl.; bei der ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (Startdosis von 25 mg tgl.). ⁴ weitere konventionelle Therapiemöglichkeiten zur Zytoreduktion: Hydroxyurea, Interferon-alpha (off-label) u.a., siehe Kapitel 6.2.2.2.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Die Therapie der fortgeschrittenen Verlaufsformen schließt neben der Basistherapie sowohl zielgerichtete und konventionell zytoreduktive Therapieverfahren als auch die allogene hämatopoetische Zelltransplantation (alloHZT) ein. Vor Einführung einer zielgerichteten Behandlung mit dem Multikinase-/KIT-Inhibitor Midostaurin durch die FDA im Jahr 2016 und die EMA im Jahr 2017 hatte es keine zugelassene medikamentöse Therapie für Pat. mit AdvSM gegeben. Bis zur Zulassung von Midostaurin entwickelte sich das Purinanalogon Cladribin als off-label Standardtherapieoption in der Erstlinientherapie. Die Zulassung von Midostaurin verdrängte den Einsatz von Cladribin in die späteren Linien. Retrospektive Studien zeigten eine nachgewiesene Wirksamkeit von Cladribin mit meist partiellem und zeitlich begrenztem Ansprechen in bis zu 50% der Pat.. Eine intensive Polychemotherapie ist häufig einer rasch fortschreitenden oder therapierefraktären Erkrankung mit AHN/AMN Komponente, z.B. SM-AML, mit anschließender alloHZT vorbehalten. Weitere konventionelle zytoreduktive Therapien wie Hydroxyurea oder Interferon-alpha zeigen keinen erkrankungsmodifizierenden Nutzen. Der Einsatz zielt letztlich auf die Verbesserung von Erkrankungssymptomen ab. Die in >95% der Pat. nachweisbare <i>KIT</i> D816V Mutation vermittelt eine primäre Resistenz gegenüber den bei der chronischen myeloischen Leukämie potenten Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib. Als Zweitlinientherapie nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Therapie steht Avapritinib zur Verfügung. Bei Avapritinib handelt es sich um eine spezifischen <i>KIT</i> D816V-Inhibitor, dessen Zulassung auf Basis zweier nicht-randomisierter Studien EXPLORER (Phase I) und PATHFINDER (Phase II) erfolgte.</p> <p>Midostaurin ist ein Multikinase-Inhibitor, der auch FLT3 hemmt. Es ist ein semisynthetisches Derivat von Staurosporin, einem Alkaloid aus <i>Streptomyces staurosporeus</i>. Studiendaten zu Midostaurin sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Midostaurin bei der Systemischen Mastozytose</p> <table border="1" data-bbox="165 1257 1379 1369"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1257 376 1369">Autor / Studie</th> <th data-bbox="376 1257 510 1369">Kontrolle</th> <th data-bbox="510 1257 696 1369">Neue Therapie</th> <th data-bbox="696 1257 775 1369">N¹</th> <th data-bbox="775 1257 925 1369">RR²</th> <th data-bbox="925 1257 1075 1369">PFÜ³</th> <th data-bbox="1075 1257 1227 1369">ÜLZ⁴</th> <th data-bbox="1227 1257 1379 1369">ÜLR⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Autor / Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLZ ⁴	ÜLR ⁵									
Autor / Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLZ ⁴	ÜLR ⁵										

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie D2201, Dossier	-	Midostaurin	116	28,4 ⁶	7,4 ⁶	28,7 ⁷	23,25	
Studie A2213 Dossier	-	Midostaurin	26	69	38,6	40		
<p>¹ N – Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; ⁴ ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ ÜLR – Gesamtüberlebenszeit, Rate nach 96 Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;</p> <p>Midostaurin wurde von der FDA im April 2017, von der EMA im September 2017 zugelassen.</p>								Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Midostaurin</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat eine zweckmäßige Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Für die gesamte Entität ist Cladribin als für einen Vergleich geeignet. Imatinib ist in der <i>KIT</i> D816V positiven AdvSM nicht wirksam. Ein Vergleich zwischen Pat. mit und ohne <i>KIT</i> D816V Mutation ist aufgrund der unterschiedlichen, klinischen Verläufe nur in Subgruppen möglich. Der Einsatz einer Polychemotherapie bleibt häufig einer geringen Pat.population mit dominierender AHN-Erkrankungslast vorbehalten. Avapritinib ist nur für die Pat. nach Vortherapie zugelassen, auch hier wäre nur ein Vergleich in Subgruppen möglich.</p> <p>Weitere Therapien haben keinen oder nur in wenigen Einzelfällen beschriebenen erkrankungsmodifizierenden Effekt auf die AdvSM.</p>	<p>Die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung der Mastrozytose äußerst limitiert. Es liegt die Leitlinie der NCCN, eine schriftliche Äußerung der DGHO sowie weiterführende Literatur zur Therapie der Mastrozytose vor. Therapieempfehlungen beruhen entsprechend der vorliegenden Evidenz auf einarmigen Studien oder retrospektiven Fallserien.</p> <p>Für bisher unbehandelte Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastrozytose (ASM), systemischer Mastrozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) stellt Midostaurin den einzig zugelassenen Wirkstoff dar. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.</p> <p>Da Midostaurin selbst als zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht in Betracht kommt, es sich vorliegend jedoch um fortgeschrittene Formen der Mastozytose handelt, für welche eine zytoreduktive Behandlung indiziert ist, ist vorliegend für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie insbesondere für bisher unbehandelte Patientinnen und Patienten die Betrachtung von nicht zugelassenen Therapieoptionen notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard, wie er sich ohne Midostaurin darstellen würde (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV).</p> <p>Cladribin stellt evidenzbasiert eine relevante Therapieoption für Patientinnen und Patienten dar, wenn beispielsweise eine schnelle Reduktion der Krankheitslast erforderlich ist. Imatinib ist evidenzbasiert für Personen ohne KIT D816V</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR Fusionsgen eine relevante Therapieoption.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer Vortherapie ist zudem Avapritinib zugelassen. Gemäß Leitlinienempfehlungen und der Fachinformation zu Avapritinib wird eine Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ nicht empfohlen.</p> <p>Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Der G-BA bestimmt daher für den vorliegenden Beschluss, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Avapritinib, Cladribin und Imatinib unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage für die Zulassung des Multikinase-/KIT-Inhibitor Midostaurin sind zwei prospektive, nicht-randomisierte Phase-II-Studien (CPKC412D2201 und CPKC412A2213). Pat. in der internationalen Studie CPKC412D2201 wurden zwischen Januar 2009 und Juli 2012 rekrutiert, deutsche Zentren waren an der Studie substantiell beteiligt. Pat. in CPKC412A2213 wurden ab 2005 in den USA rekrutiert. Die Daten beider Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [7, 8].</p> <p>In Ergänzung zu den Daten der Zulassungsstudien liegt eine Register-gestützte Auswertung auf Grundlage des deutschlandweiten „Registers für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen“ für einen Propensity-Score gewichteten Vergleich zwischen Cladribin und Midostaurin vor [9]. Neben dem klinischen, morphologischen und molekularen Ansprechen lagen weitere Schwerpunkte auf dem Einfluss der Therapien auf Gesamtüberleben, Leukämie-freiem Überleben und Ereignis-freiem Überleben, unter Adjustierung des etablierten und validierten <i>Mutation-Adjusted Risk Scores</i> (MARS). Eingeschlossen wurden 76 Cladribin- und 116 Midostaurin-behandelte Pat.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzen von Midostaurin liegen die Ergebnisse der einarmigen Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 sowie des nicht-randomisierten Vergleichs von Lübke aus dem Jahr 2022 vor.</p> <p>Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studien CPK412D2201 und CPK412A2213 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Die Ergebnisse des nicht-randomisierten Vergleichs von Lübke werden aufgrund der fehlenden detaillierten Angaben zur Methodik und der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin vor. [...]
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die mediane Gesamtüberlebenszeit in den beiden prospektiven Studien lag bei 2,4 bzw. 3,3 Jahren. Im retrospektiven Vergleich mit Cladribin zeigte die Therapie mit Midostaurin ein signifikant verlängertes medianes Gesamtüberleben (4,2 vs. 1,9 Jahre) [9]. Für die Erst- bzw. Zweitlinien-Behandlung ergab sich ein medianes Gesamtüberleben von 3,5 und 1,5 Jahren für Midostaurin bzw. 1,9 und 1,2 Jahren für Cladribin.</p>	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das mittlere progressionsfreie Überleben lag in der größeren Studie CPKC412D2201 bei 1,2 Jahren. Midostaurin-behandelte Pat. zeigten im Vergleich zur Behandlung mit Cladribin im retrospektiven Vergleich ein signifikant verlängertes medianes Leukämie- (2,7 vs. 1,3 Jahre) und Ereignis-freies Überleben (1,6 vs. 1,0 Jahre).</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissionsdauer</p> <p>Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Studie CPKC412D2201. Die Nullhypothese lag bei einer Ansprechrate von 30%. Die Ansprechrate bei Pat. mit aggressiver SM lag bei 70%, bei Pat. mit Mastzell-Leukämie bei 50%. In allen Subgruppen hatte jeweils die Hälfte aller Pat. mit „C-findings“ eine Rückbildung dieser SM-assoziierten Symptome. Das Ansprechen auf die Therapie war mit einem signifikant besseren medianen Gesamtüberleben assoziiert (3,7 vs. 1,3 Jahre).</p> <p>Im retrospektiven Vergleich zeigten 35% der Pat. unter Midostaurin (6 Monate nach Therapiebeginn) und 40% der Pat. unter Cladribin (2 Monate nach dem letzten Zyklus) ein gutes bis sehr gutes Ansprechen. In beiden Fällen war dieses Ansprechen mit einem verbesserten medianen Gesamtüberleben (7,9 vs. 3,1 Jahre; 3,4 vs. 1,5 Jahre) assoziiert. Bezüglich des molekularen Ansprechens (Reduktion der <i>KIT</i> D816V Allellast $\geq 25\%$ nach 6 Monaten bzw. 2 Monate nach dem letzten Zyklus) zeigte sich Midostaurin Cladribin signifikant überlegen (68% vs. 45%). In einer multivariablen Analyse war das molekulare Ansprechen unter Midostaurin mit einer Hazard-Ratio von 17,8 (95% Konfidenzintervall 1,8-179,1) der einzige unabhängige Parameter bezüglich des Gesamtüberlebens.</p>	
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie D2201 mittels des Fragebogens SF-12 erhoben. Mindestens 50% der Pat. haben das Formular zu jedem Zeitpunkt vollständig ausgefüllt, und die durchschnittliche Rate der vollständigen Ausfüllung über alle Zeitpunkte betrug etwa 68%. Eine</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	anhaltende, mindestens 50%ige Verbesserung der physischen und psychischen Symptome wurde über die gesamte Beobachtungszeit von 36 Zyklen Midostaurin gesehen.	
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die hämatologischen Nebenwirkungen in der Studie CPKC412D2201 waren im CTCAE Grad 3/4 Neutropenie (24%), Anämie (41%) und Thrombozytopenie (29%) auf. Die häufigsten, nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren Übelkeit (79%), Erbrechen (66%) und Diarrhoe (54%). Im CTCAE Grad 3/4 traten Fatigue (9%) und Diarrhoe (8%) auf.</p> <p>In einer Real-World Kohorte von 79 Midostaurin-behandelten Pat. führten 96 unerwünschte Ereignisse zu Dosisanpassungen (einschließlich vorübergehender oder dauerhafter Absetzung) [10]. Hämatologische und nicht-hämatologische Toxizitäten machten 24 (25%) bzw. 36 (38%) der unerwünschten Ereignisse aus, wobei Neutropenie (n=8, 8%) und Übelkeit/Erbrechen (n=22, 22%) die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren, die zu Dosisanpassungen führten. Die initiale Dosis betrug 200 mg/Tag (100 mg zweimal täglich, einschließlich Pat. mit einer vorher festgelegten schnellen Dosissteigerung), 150 mg/Tag oder 100 mg/Tag bei 63/79 (80%), 2/79 (3%) bzw. 14/79 (18%) der Pat.. In den kombinierten Kohorten mit 150 mg und 100 mg wurde bei 9/16 (56%) der Pat. eine Dosiserhöhung auf 200 mg/Tag erreicht. Die Dosis von 200 mg konnte bei Monat 3, 6, 12, 24 und 36 bei 50/63 (79%), 30/48 (63%), 23/34 (68%), 15/22 (68%) bzw. 9/9 (100%) der Pat.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beibehalten werden. Es sei darauf hingewiesen, dass die verschiedenen Dosisniveaus keinen Einfluss auf Ansprechen oder Überleben hatten.	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht kommt zu dem Schluss, dass für die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin zur Behandlung von Erwachsenen mit ASM, SM-AHN oder MCL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen.</p> <p>Der Bericht wurde ohne fachärztliche Expertise und ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Midostaurin wird als Monotherapie eingesetzt.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>6. Diskussion</p> <p>Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der klinischen, morphologischen sowie genetischen Heterogenität der AdvSM mit einer Prävalenz in Deutschland zwischen 400 und 800 Pat. liegen keine Daten prospektiv randomisierter Vergleiche zwischen Midostaurin und einem relevanten Komparator vor. Ein relevanter Komparator für einen statistisch optimierten retrospektiven Vergleich wäre Cladribin. In der klinischen Praxis werden Midostaurin und Cladribin am häufigsten als Erstlinientherapie für die AdvSM eingesetzt. Die oben dargestellte, retrospektive Studie deutet eine auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie des Leukämie- und Ereignisfreien Überlebens mit Midostaurin hin. Die Therapie mit Midostaurin führt in einem signifikanten Anteil</p>	Die Publikation von Lübke et al., 2022 beschreibt eine retrospektive, nicht-randomisierte Vergleichsstudie, die Daten aus dem Deutschen Register für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen verwendet. In die Studie wurden 139 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose eingeschlossen, die zwischen 2003 und 2020 in das Register aufgenommen wurden.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Pat. zu einem Ansprechen. Das erkrankungsmodifizierende Potential von Midostaurin wird auch im Vergleich zu Cladribin in der Überlegenheit der therapieabhängigen Reduktion der <i>KIT</i> D816V Allel-Last deutlich.</p> <p>Ein weiterer bedeutender Vorteil der Therapie besteht in der in der Regel guten Verträglichkeit. Die hauptsächlichen Nebenwirkungen von Übelkeit und Erbrechen können unter standardmäßiger Prophylaxe gut kontrolliert werden, während eine relevante Hämatotoxizität und damit verbundene Infektionskomplikationen, wie sie bei Cladribin auftreten können, sehr viel seltener zu beobachten sind. Die empfohlene Dosis muss bei einem Großteil der Pat. im Verlauf nicht reduziert werden. Dies macht Midostaurin zu einer sicheren und praktikablen Therapieoption auch für ältere, multimorbide Pat.. Die phänotypische Treibermutation <i>KIT</i> D816V konnte in einer multivariablen Analyse als unabhängiger Parameter zur Einschätzung des Gesamtüberlebens bei Midostaurin-behandelten Pat. validiert werden. Die Adjustierung des etablierten Risikoscores MARS durch das molekulare Ansprechen (MARSv2.0) hat Implikationen hinsichtlich der Therapiestrategie zwischen Weiterführung und Umstellung der Therapie, z.B. auf die in nächster Linie zugelassene Therapie mit Avapritinib.</p> <p>Midostaurin ist in den letzten 6 Jahren zur Standardtherapie bei Pat. mit AdvSM geworden.</p>	<p>Die Patientinnen und Patienten wurden mit Midostaurin oder Cladribin als Monotherapie oder mit einer sequenziellen Gabe beider Wirkstoffe behandelt. Die Dosierung von Midostaurin entsprach der Fachinformation. Cladribin wurde entsprechend den Leitlinienempfehlungen eingesetzt.</p> <p>In der Registerstudie wurden alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ausschließlich mit Cladribin behandelt. Es erfolgte keine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Cladribin, Avapritinib oder Imatinib unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des <i>KIT</i>-Mutationsstatus und der Vortherapie entsprechend der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den Daten der Publikation geht nicht hervor, ob es sich bei der untersuchten Patientenpopulation um diejenigen Patientinnen und Patienten handelt, für die Cladribin die patientenindividuell geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie ist.</p> <p>Um Unterschiede in den Patientencharakteristika der nicht-randomisierten Studie zu berücksichtigen,</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wurde eine Propensity-Score-Analyse durchgeführt. Das Vorgehen wurde jedoch weder im Dossier noch in der Publikation ausreichend beschrieben. Es fehlen Angaben zur Identifikation und Vollständigkeit der Confounder und detaillierte Angaben zur durchgeführten Adjustierungsmethodik. Im Rahmen der mündlichen Anhörung hat der pharmazeutische Unternehmer angegeben, keinen Zugang zu den detaillierten Studiendokumenten zu haben, da der nicht-randomisierte Vergleich unabhängig vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführt wurde. Für die Nutzenbewertung bleiben hierdurch aber wesentliche methodische Aspekte unklar, sodass nicht beurteilt werden kann, ob die durchgeführte Methodik des indirekten Vergleichs sachgerecht ist.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und insbesondere der fehlenden detaillierten Angaben zur Methodik des nicht-randomisierten Vergleichs wird die Publikation von Lübke et al. für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28. [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*. 2022;36(7):1703-19. [DOI:10.1038/s41375-022-01613-1](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1)
3. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere*. 2021;5(11):e646. [DOI:10.1097/HS9.0000000000000646](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000646)
4. Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. New Insights into the Pathogenesis of Mastocytosis: Emerging Concepts in Diagnosis and Therapy. *Annu Rev Pathol*. 2023;18:361-86. [DOI:10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042618](https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042618)
5. Erben P, Schwaab J, Metzgeroth G, et al. The KIT D816V expressed allele burden for diagnosis and disease monitoring of systemic mastocytosis. *Ann Hematol*. 2014;93(1):81-8. [DOI:10.1007/s00277-013-1964-1](https://doi.org/10.1007/s00277-013-1964-1)
6. Schwaab J et al.: Systemische Mastozytose, ONKOPEDIA, Januar 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html>
7. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia*. 2018;32(2):470-8. [DOI:10.1038/leu.2017.234](https://doi.org/10.1038/leu.2017.234)
8. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2530-41.
9. Lübke J, Schwaab J, Naumann N et al.: Superior Efficacy of Midostaurin Over Cladribine in Advanced Systemic Mastocytosis: A Registry-Based Analysis. *J Clin Oncol* 40:1783-1794, 2022. DOI: [10.1200/JCO.21.01849](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01849)
10. Lübke J, Naumann N, Brand T et al.: Predicting the Clinical Course of Treatment with Midostaurin in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis. *Blood* 142 (Suppl 1): 1834, 2023. [Predicting the Clinical Course of Treatment with Midostaurin in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis | Blood | American Society of Hematology](https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement_1/1834/abstract)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 25. März 2024
von 13:49 Uhr bis 14:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novartis Pharma GmbH (Novartis):**

Frau Merker

Herr Dr. Ehneß

Herr Hentschke

Frau Dr. Docter

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Blueprint Medicines (Germany) GmbH (Blueprint):**

Frau Dr. Silies

Herr Herold

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

Herr Prof. Dr. Reiter

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:49 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind jetzt bei 4.1.4, Dossier 992, wieder Midostaurin nach Überschreiten der 30-Millionen-Grenze, jetzt in der Indikation Behandlung ASM, Behandlung SM-AHN oder MCL. Stellungnahmen zum Dossier und zur Dossierbewertung des IQWiG vom 9. Februar 2024 haben wir zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma GmbH und zum anderen von der Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von Blueprint Medicines (Germany) GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Auch jetzt stelle ich die Anwesenheit fest, damit sie im wiederum geführten Wortprotokoll dokumentiert werden kann. Frau Merker ist sicherlich immer noch zugeschaltet. – Frau Merker?

(Frau Kersten: Herr Hecken, der Hauptstellungnehmer Novartis ist noch nicht zugeschaltet, alle anderen schon!)

– So, dann machen wir jetzt eine Sekunde Pause. – Ist Novartis jetzt da?

(Frau Kersten: Frau Merker ist soeben eingetreten!)

Frau Merker, ich hatte schon die Präliminarien vorgetragen, die Sie ja noch von vorher kennen, und war jetzt gerade dabei, Ihre Anwesenheit festzustellen, die aber noch nicht gegeben war, aber hiermit gegeben ist: Frau Merker ist zugeschaltet, und Herr Dr. Ehneß, Frau Docter und Herr Hentschke sind ebenfalls zugeschaltet. Herrn Professor Wörmann habe ich eben gesehen; er ist auch noch zugeschaltet. Auch Herr Professor Dr. Reiter ist zugeschaltet, ebenso Frau Dr. Silies und Herr Herold von Blueprint. Herr Bussilliat ist auch wieder zugeschaltet. – Jetzt erteile ich Ihnen, Frau Merker, wieder das Wort zur Einführung.

Frau Merker (Novartis): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, danke für die Einladung zur heutigen Anhörung für den Wirkstoff Midostaurin, die zweite heute. Zu Beginn möchte ich zunächst unser Team vorstellen, auch die gleiche Runde wie bei der letzten Anhörung: Neben mir sitzt Frau Katrin Docter aus dem Bereich Market Access, die für das Midostaurin-Dossier zuständig war, daneben sitzt Herr Christian Hentschke für Fragen aus dem Bereich der Statistik, und außen sitzt Herr Rainer Ehneß aus der Medizin. Mein Name ist Katharina Merker. Ich vertrete ebenfalls den Bereich Market Access.

Sie haben es bereits gesagt, Herr Professor Hecken: In der heutigen Anhörung geht es um den Wirkstoff Midostaurin im Anwendungsgebiet der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose. Bei dieser Krankheit handelt es sich um eine sehr seltene, schwierig zu diagnostizierende Erkrankung. Sie verläuft aggressiv und ist lebensbedrohlich. Betroffene Patienten leiden unter vielfältigen, oft unspezifischen und sehr belastenden Symptomen. Je nach Subtyp und Risikoprofil verläuft die Erkrankung innerhalb von Monaten oder wenigen Jahren tödlich.

Erst mit der Einführung von Midostaurin vor sechs Jahren gab es für diese Patienten eine wirksame und zugelassene Therapie. Die Therapiesituation von Patienten in dieser Indikation hat sich dadurch dramatisch verbessert. Auch heute noch ist Midostaurin das einzig zugelassene Arzneimittel in der Erstlinientherapie und damit ein therapeutischer Solist.

In der ersten Nutzenbewertung wurde Midostaurin ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose zugesprochen. Grundlage der Entscheidung waren der Orphan-Status und die positiven Ergebnisse der beiden einarmigen Zulassungsstudien. Mit den beiden Zulassungsstudien standen im Anwendungsgebiet erstmals relevante klinische prospektive Daten zur Verfügung.

Warum sind wir heute erneut hier? Durch das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz wurde die Umsatzgrenze für Orphan Drugs fast halbiert. Midostaurin wird daher einer Vollbewertung unterzogen. Hierfür sind wir aufgefordert, den Zusatznutzen von Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Vorlage von Ergebnissen direkt vergleichender Studien nachzuweisen.

Die Durchführung einer direkt vergleichenden Studie gegenüber der zVT ist jedoch in der hier vorliegenden speziellen Therapiesituation nicht möglich. Lassen Sie mich kurz erklären, warum wir dieser Ansicht sind. Wie eingangs erwähnt, ist Midostaurin ein therapeutischer Solist. Die Behandlung der Patienten mit Midostaurin hat sich daher als Standard etabliert. Ein Vergleich von Midostaurin gegen den Therapiestandard würde bedeuten, dass Midostaurin gegen Midostaurin verglichen werden müsste. Das scheidet aus.

Daher hat der GBA uns eine andere Vergleichstherapie genannt, die patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung verschiedener Substanzen. Der Weg einer randomisierten kontrollierten Studie gegen diese zVT scheint uns mit Blick auf die Patienten und auf die Methodik nicht gangbar. Darum haben wir mit dem neuen Nutzendossier die beste Evidenz eingereicht, die wir haben. Die bestmögliche Evidenz ergibt sich aus zwei einarmigen Zulassungsstudien und vergleichenden Daten des größten Registers in dieser Indikation in Deutschland.

Was zeigen die beiden klinischen Studien? Sie zeigen, dass ein Großteil der Patienten auf die Therapie ansprechen. Sie zeigen, dass sich ihre Symptome deutlich verbessern, und vor allem zeigen sie, dass die Patienten mit Midostaurin deutlich länger leben als ohne Midostaurin.

Was zeigen die vergleichenden Daten aus vielen Jahren Versorgungsalltag? Diese Daten zeigen, dass die Patienten mit Midostaurin länger leben als die Patienten mit Cladribin. – Damit haben wir nun insgesamt drei Studien, die zeigen, dass Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose von einer Midostaurin-Therapie stark profitieren.

Es sei noch einmal zusammengefasst: Midostaurin ist ein therapeutischer Solist mit über sechs Jahren Erfahrung mit dem Produkt in der Regelversorgung. Midostaurin hat einen patientenrelevanten Nutzen, der sich sowohl in den prospektiven Studien als auch in der Versorgungsrealität zeigt. Midostaurin ist seit der Zulassung zu einer unverzichtbaren Therapieoption und zum etablierten Therapiestandard für die Therapie der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose geworden. Deshalb halten wir die Bewertung mit einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in dieser Situation für angemessen. – Vielen Dank. Wir freuen uns nun auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Merker, für diese Einführung. Sie hatten auf die zVT-Problematik hingewiesen. Ich habe nicht verstanden, wieso Sie weder im Dossier noch in Ihrer schriftlichen Stellungnahme zur vorgelegten nicht randomisierten, retrospektiv vergleichenden Studie zum Vergleich von Midostaurin mit Cladribin – jetzt egal, ob das sinnvoll ist oder nicht – detaillierte Angaben zur Methodik des Propensity-Score-Verfahrens vorgelegt haben.

Das wäre aus meiner Sicht sehr wichtig gewesen, um eben hier mögliche Imbalancen herauszubekommen und entweder zu sagen, okay, man hat hier eine Überlegenheit, oder zu sagen, man hat keine. Können Sie mir da einfach die Ratio sagen? Es wäre ja kein Hexenwerk gewesen, wenn man das gemacht hätte.

Frau Merker (Novartis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die Frage. Frau Docter wird die Frage beantworten.

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

Frau Dr. Docter (Novartis): Der indirekte Vergleich, auf den Sie ansprechen, ist ein von Novartis vollständig unabhängig durchgeführter indirekter Vergleich, der aus dem Register von Herrn Dr. Lübke et al. – Herr Professor Reiter ist ja auch anwesend – durchgeführt wurde.

Das heißt, für das Dossier waren wir hier wirklich auf diejenigen Inhalte beschränkt, die in der Publikation dazu auch verfügbar gemacht wurden; wir haben sie uns natürlich sehr genau angeschaut. Weitere methodische Details können wir als pU dazu leider nicht liefern. Aber der Vergleich wurde daher eben auch ganz unabhängig von uns gemacht, aus der Versorgungsrealität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Fragen, bitte. – Bänke? PatV? – Herr Broicher, KBV.

Herr Dr. Broicher: Ich habe Ihre Eingangsfrage nicht ganz mitbekommen, Herr Hecken. Wir haben hier ein bisschen technische Probleme. Wir wollen auch in Bezug auf die Registerstudie noch einmal fragen, ob da die Möglichkeit besteht, zusätzliche Analysen durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da würde ich mal an Herrn Reiter weitergeben, weil eben vom pU gesagt wurde, sie hätten eigentlich nur die Daten aus dem Register genommen und hätten keine Möglichkeit, da irgendwelche Veränderungen vorzunehmen oder Varianzen zu ermitteln. – Vielleicht zuerst mal Herr Professor Reiter und dann noch mal der pharmazeutische Unternehmer.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Herr Professor Hecken, darf ich ein kleines bisschen weiter ausholen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Nur ganz kurz zu meiner Person vielleicht, damit auch andere, die mich nicht kennen:

Mein Name ist Professor Andreas Reiter. Ich bin Geschäftsführender Oberarzt hier an der Universitätsklinik in Mannheim. Wir kümmern uns als überregionales Zentrum für Patienten mit systemischer Mastozytose seit über 20 Jahren um diese Patienten. Wir schließen alle Patienten in unser eigenes Register ein. Darin befinden sich über 500 Patienten, davon 300 Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose, deren Behandlung Gegenstand dieser Anhörung ist, davon wiederum etwa 130 mit Midostaurin behandelte Patienten und 70 Patienten, die bei uns regelmäßig vorstellig geworden sind und die wir daher als sehr gut dokumentiert betrachten.

Sie müssen sich vorstellen, dass etwa 50 Prozent unserer Patienten einen über 200 Kilometer langen Anreiseweg haben. Wir haben also sozusagen eine Kerngruppe, die regelmäßig bei uns gesehen wird, und eine etwas ausgedehntere Gruppe, die wir gemeinsam mit vielen anderen Zentren behandeln, zum Beispiel in Aachen. Wir haben an der internationalen Studie zu Midostaurin teilgenommen, die dann letztendlich zur Zulassung geführt hat, und wir waren in dieser Studie das weltweit größte Zentrum.

Diese Daten haben Sie schon gehört: Die beiden von Novartis erwähnten Studien, also nicht randomisierte, prospektive einarmige Studien, ergaben ein medianes Überleben von 2,6 bzw. 3,3 Jahren. Wir haben dann natürlich auch unsere Patienten genutzt, um zunächst praktisch nur über mit Midostaurin behandelte Patienten zu berichten. Wir haben zudem natürlich auch die Gelegenheit genutzt, in einer retrospektiven Analyse, weil es eben keine randomisierten Studien geben kann, unsere mit Midostaurin behandelten Patienten, von denen wir also sehr gute Daten hatten – das waren insgesamt 116 Patienten –, mit denjenigen zu vergleichen, die mit Cladribin behandelt wurden.

Ich will vielleicht nur noch Folgendes sagen: Cladribin ist keine zugelassene Therapie, war aber über Jahre hinweg bis zur Zulassung von Midostaurin praktisch die einzige Therapie, die aus klinischen Studien heraus als effektiv betrachtet wurde. In dieser dann retrospektiv durchgeführten sogenannten historischen Kontrolle zwischen 76 mit Cladribin und 116 mit Midostaurin behandelten Patienten, die wir eben unter bestmöglicher statistischer Kontrolle therapiert haben, beispielsweise mit dem schon erwähnten Propensity-Scoring-System, konnten wir dann zeigen, dass insgesamt die Überlebenszeit von mit Midostaurin behandelten

Patienten 4,2 Jahre betrug, gegenüber 1,9 Jahren unter Cladribin. Wir konnten die Überlegenheit gegenüber Cladribin sowohl in der Erst- als auch der Zweitlinientherapie zeigen, und überhaupt waren unsere Überlebensdaten sehr viel besser als die Daten aus den vorher zitierten Studien.

Hierzu möchte ich allerdings sagen, dass dies natürlich auch in ein insgesamt verbessertes Konzept zur Behandlung der systemischen Mastozytose eingebettet ist. Hierzu zählen sicherlich neuere Substanzen und letztendlich auch die allogene Stammzelltransplantation. Wir betrachten also heute die Therapie der Mastozytose in Erstlinie mit Midostaurin, in Zweitlinie mit alternativen Präparaten und wann immer möglich auch mit allogener Transplantation sozusagen als ein völlig neues Gesamtkonzept gegenüber dem, was wir bis vor zehn Jahren hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Reiter. – Herr Wörmann, haben Sie noch Ergänzungen dazu? – Nein. – Dann Herr Broicher: Frage beantwortet, Nachfrage?

Herr Dr. Broicher: Wir haben eine Nachfrage. Für die Nutzenbewertung wäre es gut, wenn Sie die Population für diese Analyse anpassen könnten.

Einer der beiden großen Kritikpunkte des IQWiG betraf die zweckmäßige Vergleichstherapie, das heißt die Frage, ob Cladribin tatsächlich für alle in die Studie oder in diese Analyse eingeschlossenen Patienten die korrekte Therapie wäre nach den GBA-Maßnahmen. Hier wäre es möglicherweise sinnvoll, auf Erstlinienpatienten mit KIT-D816V-Mutation einzuschränken, nur sie zu benutzen.

Der andere große Kritikpunkt des IQWiG betraf die Adjustierung, also die Propensity-Score-Analyse. Da wurde bemängelt, dass nicht klar gewesen sei, wie die Confounder identifiziert wurden. In diesem Zusammenhang würde ich gerne das IQWiG fragen, ob Sie dazu noch einmal präziser eine Frage stellen könnten, ob also diese Adjustierung mit den vorhandenen Daten noch einmal neu durchgeführt werden könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es eine Wortmeldung vom IQWiG dazu? – Frau Pott-hast, bitte.

Frau Dr. Potthast: Es wurde gerade schon gesagt: Unser Kritikpunkt war, dass in der Studie Lübke eine nicht randomisierte, retrospektive Studie durchgeführt wurde; somit ist die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht per se gewährleistet. Wenn man jetzt den Effekt bewerten will, dann muss man berücksichtigen, ob Gruppenunterschiede bei den Confoundern vorliegen, weil solche Unterschiede den Behandlungseffekt verfälschen können.

Anhand der Angaben, die wir jetzt aus der Publikation Lübke 2022 und auch im Modul 4 haben, ist unklar, ob hier eine adäquate Methodik angewandt wurde, um diese Strukturgleichheit herzustellen. Es wird lediglich beschrieben, dass eine Propensity-Score-Analyse durchgeführt wurde. Uns fehlen da ausreichende Angaben zur Identifikation, zur Vollständigkeit der Confounder und auch zu der durchgeführten Adjustierung für die Confounder; zudem ist auch kein Protokoll enthalten. Es wäre natürlich sehr hilfreich für die Bewertung, dazu noch nachträglich Daten zu erhalten. Inwieweit das jetzt nachträglich dort noch durchführbar ist, müssten wir dann bewerten, wenn uns die Daten vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der pU hat eben gesagt, er hat keinen Zugriff. Aber vielleicht sollten sich doch der pU und dann Professor Reiter äußern, der ja im weiteren Sinne der Herr der Daten ist und daher vielleicht auch einschätzen kann, ob man da noch Honig saugen kann oder ob man das noch irgendwie spezifizieren kann. Das kommt ja auch darauf an, wie es von vornherein angelegt war.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Ich glaube, Herr Broicher war der Erste, der danach gefragt hat. Ich will dazu nur kurz die Antwort geben, dass anhand moderner molekulargenetischer

Methoden über 95 Prozent der Patienten KIT-D816V-positiv sind, was schon mal per se die Therapie mit dem Imatinib ausschließt. Das taucht ja immer wieder auf, weil das vor vielen, vielen Jahren ohne diese genetischen Daten mal irgendwann in den USA für Patienten, die keine KIT-Mutation hatten oder bei denen sie nicht bekannt war, zugelassen wurde. Aber das ist heute praktisch komplett vom Tisch. Wir beginnen überhaupt keine Therapie bei Patienten, bei denen der Status hinsichtlich KIT-Mutation nicht bekannt ist.

Zu einer zweiten Substanz will ich auch noch gerne einen Satz sagen: Das Interferon taucht auch immer wieder in älteren Publikationen auf. Es wäre heute komplett unethisch, einen Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose mit Interferon zu behandeln. Auch das ist in Ermangelung anderer Daten der Historie geschuldet.

Nun zur Frage des IQWiG. Ich meine, wir haben natürlich die bestmöglichen statistischen Methoden angewendet. Sie haben sicherlich gesehen, dass unsere Publikation in dem „Journal of Clinical Oncology“ publiziert worden ist. Wir sind also gewaltigen mehrstufigen Untersuchungen zur statistischen Genauigkeit unserer Untersuchungen einschließlich kompletter statistischer Reviews unterzogen worden.

Wir können dazu halt das sagen, was wir in der Publikation geschrieben haben, nämlich dass wir in den verschiedenen Risikogruppen keine Unterschiede gesehen haben. Wir haben dazu auch den von uns ebenfalls im JCO publizierten MAS-Score verwendet, der inzwischen international höchste Anerkennung gefunden hat und praktisch in allen Studien, in allen Publikationen heute als Bericht zur Risikoverteilung bei Patienten mit systemischer Mastozytose zugrunde gelegt wird. Aufgrund dieses Scoring-Systems ergaben sich so und dann eben auch in der Messung dieser Propensity-Scores keine Unterschiede. Sie haben sicherlich die Werte gesehen: Der eine war 0,74, und der andere war 0,734. Wir denken, dass wirklich alles, was wir an statistischen Methoden angewandt haben und was alles von dem wissenschaftlichen Feld durch mehrere Statistiker geprüft worden ist, absolut ausreichend ist.

Wenn es allerdings noch gewisse Nachfragen geben sollte – ich will jetzt hier nichts Definitives zusagen, weil wir dafür auch noch mal in die Daten, die ja jetzt auch schon mehrere Jahre alt sind, zurückgehen müssten –, dann könnten wir versuchen, durchaus die eine oder andere Frage noch zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Reiter. – Da frage ich jetzt einfach noch mal Frau Potthast und Herrn Broicher: Was wäre jetzt ganz konkret für Sie noch von Relevanz?

Frau Dr. Potthast: Für uns wäre es sehr hilfreich, wenn wir beispielsweise ein Protokoll vorliegen hätten. Das haben wir in den Unterlagen auch nicht gefunden. Es ist bei solchen Studien häufig der Fall, dass ein Protokoll erstellt wird. Wenn für beide Gruppen patientenindividuelle Daten vorliegen und auch für alle Confounder die Daten vorliegen, dann wäre es möglich, im Nachgang noch eine Adjustierung durchzuführen, falls sie nicht schon durchgeführt worden ist, und somit könnten wir sie uns anschauen.

Wie gesagt, generell geht es um die Daten, die Sie uns genannt haben, also: Welche Confounder wurden betrachtet, und welche wurden dort berücksichtigt? Diese Angaben wären hilfreich für die Bewertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da müssen wir abwarten. – Frau Merker.

Frau Merker (Novartis): Frau Docter würde noch mal etwas zum Thema indirekter Vergleich und zu der Studie sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Frau Docter.

Frau Dr. Docter (Novartis): Herr Professor Hecken, das kennen Sie von uns: Wir haben die Möglichkeiten für einen indirekten Vergleich natürlich hier auch intensiv geprüft. Aus unserer Sicht ist die besondere Herausforderung, hier die zweckmäßige Vergleichstherapie auch

hinreichend abzubilden; denn die zVT, die uns definiert wurde, umfasst ja eine patientenindividuelle Auswahl aus drei Optionen.

Die drei Optionen sind erstens das Imatinib, wozu Herr Reiter gerade schon ausgeführt hat, dass es gegebenenfalls nur einem sehr geringen Teil der Patienten zur Verfügung steht.

Zweitens ist es das Avapritinib, das erst für die Zweitlinie zugelassen ist. Hier haben wir aber Patienten, die zum allergrößten Teil in der Erstlinie schon Midostaurin erhalten haben. Das heißt, wir haben folgendes Problem: Die Patienten sind in einer anderen Therapiesituation, und wir würden hier Sequenzen miteinander vergleichen und könnten auch methodisch den Effekt schwer herausrechnen.

Und das Dritte, über das wir hier insbesondere gesprochen haben, ist das Cladribin, auch off-Label. Und da – das haben wir auch mit der Stellungnahme eingereicht, auch mit Daten aus dem Register von Professor Reiter – sehen wir ebenfalls, wie wir gerade schon gehört haben, dass dessen Einsatz seit der Zulassung von Midostaurin dramatisch zurückgegangen ist.

Das heißt, es würde sich wirklich um einen historischen Vergleich im wörtlichen Sinne handeln, und aus diesem Grund und wegen der üblichen Herausforderungen im indirekten Vergleich haben wir tatsächlich davon abgesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich glaube, das nehmen wir jetzt einfach mal zur Kenntnis. Meine Hoffnung ist auch begrenzt, dass man jetzt innerhalb von vier Tagen noch etwas herausrechnen kann. Aber gut; warten wir es ab. – Frau Witt, ich würde Ihnen jetzt einfach mal das Wort geben.

Frau Dr. Witt: Ich habe noch mal eine Frage zum Therapiestandard. Es ist ja schon angeklungen: Wenn jetzt Midostaurin nicht zur Verfügung stünde, was würde man denn in der Erstlinientherapie einsetzen? Nun ist mir auch bekannt, Cladribin ist off-Label; das ist ein relativ unspezifisches Nukleosidanalogon, das aus der Multiple-Sklerose-Therapie kommt und gar nicht für Mastrozytose zugelassen ist. Oder setzt man, so wie ich das auch aus den Leitlinien herauslese, dann heute – ich betone: heute – eher den anderen Tyrosinkinase-Hemmer ein? Welche Faktoren spielen da heute eine Rolle? Vielleicht können die Vertreter der Fachgesellschaften und die Kliniker etwas dazu sagen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zuerst etwas Historisches: Cladribin kommt nicht aus der Multiple-Sklerose-Therapie, sondern war ganz ursprünglich für die Haarzell-Leukämie und für maligne Lymphome entwickelt worden, wobei wir bei der Haarzell-Leukämie nur ganz niedrige Dosen gebraucht und bei Cladribin in Hochdosen erst das Tausendfache eingesetzt haben, was ein bisschen ein Problem gewesen ist. Dann ist später erkannt worden, dass es eben auch diesen T-Cell-immunsuppressiven Effekt gibt, der jetzt bei der Multiplen Sklerose genutzt wird. – Sorry für die Belehrung.

Andreas Reiter muss sagen, was wir sonst machen würden. Ich finde es außerordentlich schwierig – wir haben gerade eben bei der AML darüber diskutiert –, jetzt zurückzugehen und zu fragen, was wir tun würden, wenn das Medikament nicht zur Verfügung stehen würde. Und ich hoffe nicht, dass Sie darauf anspielen, dass wir potenziell einen Lieferengpass bei Midostaurin bekommen; denn wenn das so ist, dann fangen wir jetzt an zu zittern.

Also, zum jetzigen Zeitpunkt geht das, glaube ich, nicht mehr. Ich glaube, die Arbeit von Lübke war genau korrekt, dass man das mit Cladribin verglichen hat. Andreas Reiter hat auch darauf hingewiesen, dass Interferon kein Standard ist. Hinzu kommt, dass Interferon in der damals getesteten Form überhaupt nicht mehr verfügbar ist, weil beide Firmen, die es produziert haben, damit vom Markt gegangen sind und wir seit drei Jahren überhaupt keinen Zugang mehr dazu haben. Das heißt, wir können jetzt diskutieren, ob wir in der Second Line das Avapritinib oder aber das Midostaurin einsetzen würden. Der Standard ist Midostaurin geworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Reiter, Ergänzung oder Zustimmung?

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Nein, ich brauche dem eigentlich nichts hinzuzufügen. Wir hätten kein Alternativpräparat für die First-Line-Therapie.

Ich würde nur noch gerne die Frage vom IQWiG zum historischen Vergleich beantworten. Aufgrund dessen, dass wir so ein großes Zentrum in Deutschland sind, haben wir es als besondere Stärke betrachtet, dass alle Daten nur aus unserem Zentrum kommen, sodass wir nicht sozusagen auf 20 oder 30 Zentren zurückgreifen mussten. Deswegen mussten wir zu dem Zeitpunkt auch kein Protokoll für andere Zentren schreiben, sondern wir haben das für uns selber so gemacht, wie es halt einzelne Zentren einfach machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit haben wir das Protokoll auch schon mal wieder weg. Danke schön. – Dann weitere Fragen! – Entschuldigung, Frau Witt; Sie waren noch nicht fertig.

Frau Dr. Witt: Das hat sich erledigt, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Ich sehe keine Fragen. – Dann haben Sie wieder das Wort, Frau Merker; Sie dürfen zusammenfassen.

Frau Merker (Novartis): Vielen Dank, sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren; vielen Dank auch den Experten für ihre wertvollen Beiträge.

Wir haben gerade über Midostaurin in der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose geredet. Es handelt sich dabei um eine seltene und lebensbedrohliche Erkrankung mit hohem medizinischem Bedarf. Lassen Sie mich kurz ein paar Punkte aufgreifen, die heute in der Diskussion wichtig waren.

Erstens. Midostaurin ist die Standardtherapie in der First Line. Es gibt kein Alternativpräparat in dieser Therapielinie.

Zweitens. Wir haben über die Daten aus dem Versorgungsalltag gesprochen, die tatsächlich von Novartis unabhängig quasi auch publiziert wurden und hochrangig publiziert sind. Hier zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Midostaurin gegenüber Cladribin.

Der dritte wichtige Punkt heute waren tatsächlich die Grenzen eines indirekten Vergleichs. Frau Docter hat ausgeführt, warum wir deswegen auch davon abgesehen haben.

Zusammenfassend kann aus unserer Sicht für Midostaurin im Anwendungsgebiet der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose auf Basis der vorliegenden, der bestverfügbaren Evidenz weiterhin ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet werden, und zwar aus drei Gründen: Erstens aufgrund der therapeutischen Solistenstellung von Midostaurin, das weiterhin die einzige zugelassene Behandlungsmöglichkeit in der Erstlinie bleibt; zweitens wegen der Unmöglichkeit, Studien höchster Evidenzstufe mit Midostaurin heute durchzuführen; und drittens wegen der herausragenden Verbesserung der Versorgung durch Midostaurin. Die Patienten erhalten die Chance auf ein längeres Überleben, langfristige Progressionsfreiheit, den Rückgang ihrer Symptome und eine Verbesserung ihrer Lebensqualität. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Merker, für diese Zusammenfassung. Danke auch dafür, dass Sie uns mit Ihrem Team zur Verfügung gestanden haben; danke auch an Herrn Professor Reiter. – Herr Wörmann, Sie sind ja gleich noch dabei; dann bekommen Sie den Dank nach der nächsten Anhörung.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Tag. – Danke schön und dann bis zum nächsten Mal. Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 14:20 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-303-z Midostaurin

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

Midostaurin

[aggressive systemische Mastozytose (ASM), systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

Allogene Stammzelltransplantation

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

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

- Avapritinib: Beschluss vom 15.09.2022
- Midostaurin: Beschluss vom 05.04.2018

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); Teil A:

- IV. Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) bei systemischer Mastozytose

Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen; Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)

15. Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) nur zur symptomatischen Behandlung der systemischen Mastozytose

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel: Midostaurin L01EX10 Rydapt	Rydapt wird angewendet: <ul style="list-style-type: none"> • [...] • als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL).
Avapritinib L01EX18 Ayvakyt	<u>Fortgeschrittene systemische Mastozytose (AdvSM)</u> Ayvakyt ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-303-z (Midostaurin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 1. November 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	20
Referenzen	23

Abkürzungsverzeichnis

ASM	Aggressive Systemic Mastocytosis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CM	Cutaneous Mastocytosis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HCT	Hematopoietic cell transplantation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISM	Indolent Systemic Mastocytosis
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MCL	Mast Cell Leukemia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SM	Systemic mastocytosis
SM-AHN	Systemic Mastocytosis with an Associated Hematologic Neoplasm
SSM	Smoldering Systemic Mastocytosis
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL).

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

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 25.10.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 81 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurde insgesamt 1 Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2022 [1].

Systemic Mastocytosis: Version 2.2022

Zielsetzung/Fragestellung

The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Systemic Mastocytosis provide recommendations for the diagnosis and management of patients with SM. Management of Cutaneous Mastocytosis is not included in these guidelines.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft teilweise zu (Patientenbeteiligung unklar, VertreterInnen aus verschiedenen Fachrichtungen beteiligt);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft nicht zu (siehe Recherche/Suchzeitraum);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – unklar;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft teilweise zu (Evidenz über Hintergrundtext identifizierbar);
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature on SM published since the previous Guidelines update

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus

- Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate;
- Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate;
- Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate;

- Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.
- For the 'uniform NCCN consensus' defined in Category 1 and Category 2A, a majority Panel vote of at least 85% is required. For the 'NCCN consensus' defined in Category 2B, a Panel vote of at least 50% (but less than 85%) is required. Lastly, for recommendations where there is strong Panel disagreement regardless of the quality of the evidence, NCCN requires a Panel vote of at least 25% to include and designate a recommendation as Category 3. The large majority of the recommendations put forth in the Guidelines are Category 2A. Where categories are not specified within the Guidelines, the default designation for the recommendation is Category 2A.

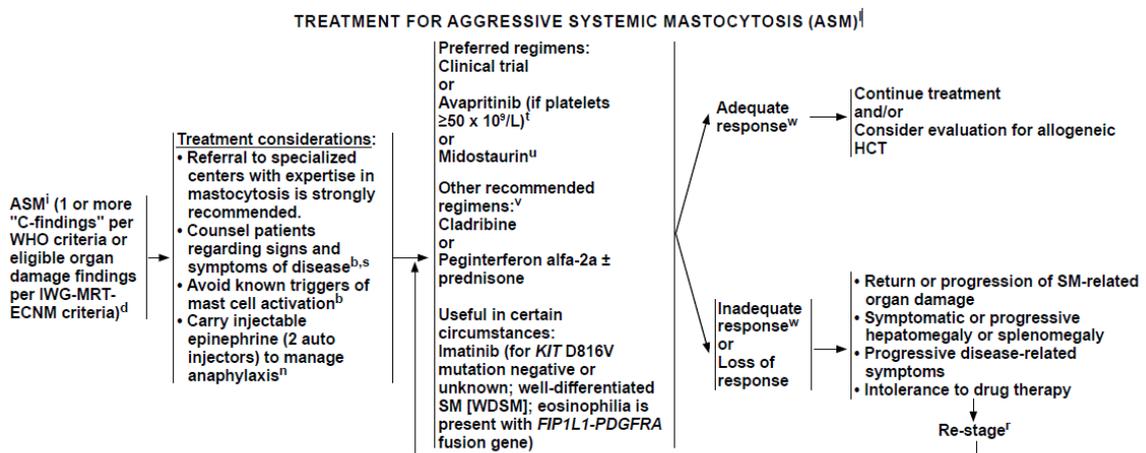
NCCN Categories of Preference

- Preferred intervention: Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
- Other recommended intervention: Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
- Useful in certain circumstances: Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.
- Discussion last updated: October 18th, 2022.

Treatment for Aggressive Systemic Mastocytosis (ASM)



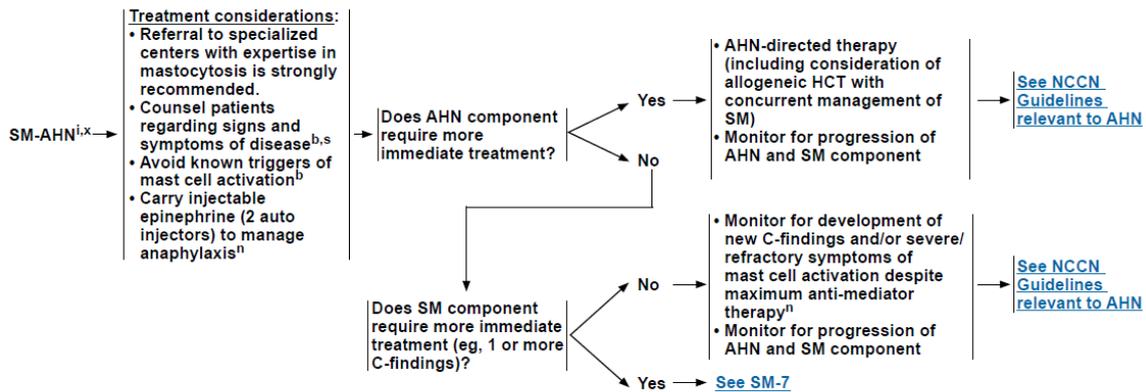
^b Patients should be counseled about the signs/symptoms and potential triggers of mast cell activation (See SM-I). Multidisciplinary collaboration with sub-specialists (eg, anesthesia for procedures/surgery; high-risk obstetrics for pregnancy) is recommended (SM-K).
^d See WHO Criteria for B-Findings and C-Findings in Patients with Systemic Mastocytosis (SM-D) and IWG-MRT-ECNM Criteria for Eligible Organ Damage to Assess Clinical Improvement (CI) and Treatment Response (SM-E). B- and C-findings are used for the diagnosis of the WHO subtype of SM (SM-C and SM-D) and IWG-MRT-ECNM criteria are used to establish eligible organ damage findings for clinical trial enrollment and to adjudicate response to therapy (SM-E).
^f See 2017 Diagnostic Criteria for the Variants of Systemic Mastocytosis (SM-C).
ⁿ See Adverse Prognostic Variables and Risk Stratification in Systemic Mastocytosis (SM-H).

ⁿ See (SM-J) for anti-mediator drug therapy approaches for mast cell activation symptoms.
^t Bone marrow aspirate and biopsy, serum tryptase level, and additional staging studies should be performed as clinically indicated (if supported by increased symptoms and signs of progression). See Discussion.
^s Taylor F, et al. Leuk Res 2021;108:106606.
^u Avapritinib is not recommended for the treatment of patients with advanced SM with platelet counts of less than 50 X 10⁹/L. For the management of avapritinib toxicity, see SM-L.
^v For management of midostaurin toxicity, see SM-L.
^w For patients with advanced SM, cladribine may be particularly useful when rapid debulking of disease is required whereas peginterferon alfa-2a, which has a cytostatic mechanism of action, may be more suitable for patients with slowly progressive disease without the need for rapid cytoreduction.
^w See 2013 IWG-MRT-ECNM Consensus Response Criteria (SM-F). Clinical benefit may not reach the threshold of the 2013 IWG-MRT-ECNM response criteria.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Treatment for Systemic Mastocytosis with an Associated Hematologic Neoplasm (SM-AHN)

TREATMENT FOR SYSTEMIC MASTOCYTOSIS WITH AN ASSOCIATED HEMATOLOGIC NEOPLASM (SM-AHN)¹



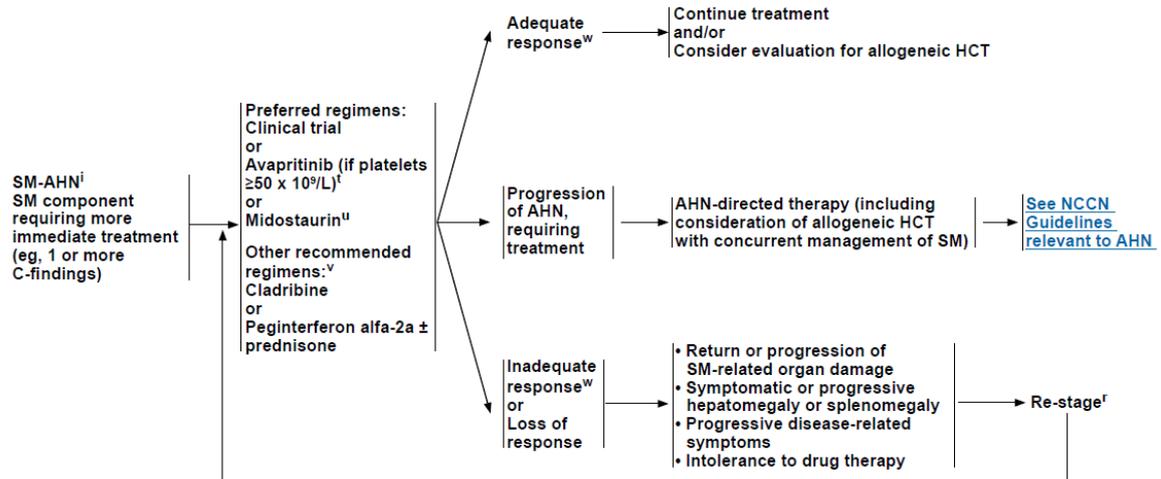
^b Patients should be counseled about the signs/symptoms and potential triggers of mast cell activation ([See SM-I](#)). Multidisciplinary collaboration with sub-specialists
^s Taylor F, et al. Leuk Res 2021;108:106606.
¹ See 2017 Diagnostic Criteria for the Variants of Systemic Mastocytosis (SM-C).
¹ See Adverse Prognostic Variables and Risk Stratification in Systemic Mastocytosis (SM-H).
ⁿ See (SM-J) for anti-mediator drug therapy approaches for mast cell activation symptoms.
^x These algorithms refer to SM-AHN with myeloid neoplasms, which comprise the majority of cases.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2022, 10/18/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

SM-6

TREATMENT FOR SYSTEMIC MASTOCYTOSIS WITH AN ASSOCIATED HEMATOLOGIC NEOPLASM (SM-AHN)¹



¹ See 2017 Diagnostic Criteria for the Variants of Systemic Mastocytosis (SM-C).
¹ See Adverse Prognostic Variables and Risk Stratification in Systemic Mastocytosis (SM-H).
[†] Bone marrow aspirate and biopsy, serum tryptase level, and additional staging studies should be performed as clinically indicated (if supported by increased symptoms and signs of progression). [See Discussion](#).
[‡] Avapritinib is not recommended for the treatment of patients with advanced SM with platelet counts of less than $50 \times 10^9/L$. For the management of avapritinib toxicity, [see SM-M](#).
[§] For management of midostaurin toxicity, [see SM-L](#).
^v For patients with advanced SM, cladribine may be particularly useful when rapid debulking of disease is required whereas peginterferon alfa-2a, which has a cytostatic mechanism of action, may be more suitable for patients with slowly progressive disease without the need for rapid cytoreduction.
^w See 2013 IWG-MRT-ECNM Consensus Response Criteria (SM-F). Clinical benefit may not reach the threshold of the 2013 IWG-MRT-ECNM response criteria.

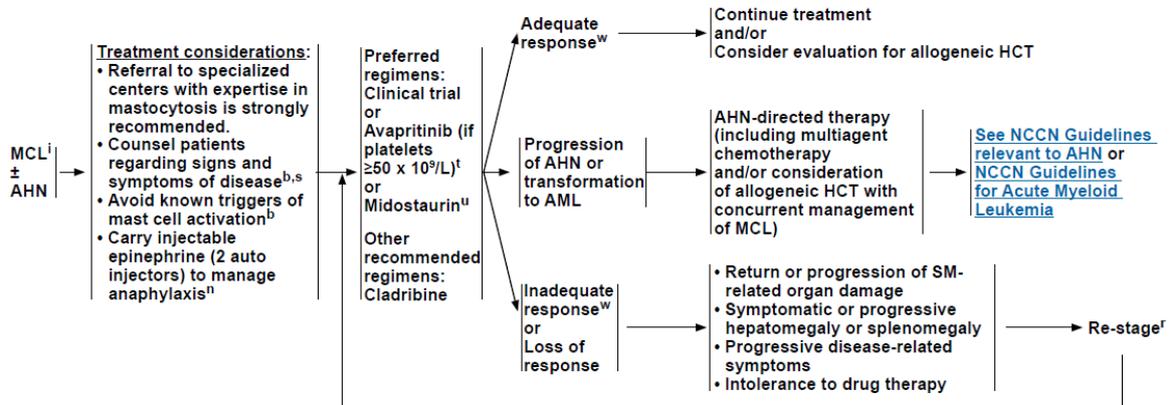
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2022, 10/18/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

SM-7

Treatment for Mast Cell Leukemia (MCL)

TREATMENT FOR MAST CELL LEUKEMIA (MCL)^{1,y}



^d Patients should be counseled about the signs/symptoms and potential triggers of mast cell activation (See SM-I). Multidisciplinary collaboration with sub-specialists (eg, anesthesia for procedures/surgery; high-risk obstetrics for pregnancy) is recommended (See SM-K).

ⁱ See 2017 Diagnostic Criteria for the Variants of Systemic Mastocytosis (SM-C).

^j See Adverse Prognostic Variables and Risk Stratification in Systemic Mastocytosis (SM-H).

^k See (SM-L) for anti-mediator drug therapy approaches for mast cell activation symptoms.

^l Bone marrow aspirate and biopsy, serum tryptase level, and additional staging studies should be performed as clinically indicated (if supported by increased symptoms and signs of progression). See Discussion.

^s Taylor F, et al. Leuk Res 2021;108:106606.

^t Avapritinib is not recommended for the treatment of patients with advanced SM with platelet counts of less than 50 X 10⁹/L. For the management of avapritinib toxicity, see SM-M.

^u For management of midostaurin toxicity, see SM-L.

^w See 2013 IWG-MRT-ECNM Consensus Response Criteria (SM-F). Clinical benefit may not reach the threshold of the 2013 IWG-MRT-ECNM response criteria.

^y Patients with chronic MCL have no organ damage. However, treatment should be considered given the poor prognosis of MCL.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2022, 10/18/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

SM-8

ANTI-MEDIATOR DRUG THERAPY APPROACHES FOR MAST CELL ACTIVATION SYMPTOMS^{a,b}

Avoidance of Triggers

- Specific foods, medications, allergens, and general triggers
- Physical measures
 - ▶ Avoid sudden changes in temperature
 - ▶ Avoid extreme temperatures in bath/shower, swimming pool, or air conditioning
 - ▶ Avoid dryness of skin
 - ▶ Avoid rubbing

Skin Care

- Take steps to avoid dryness of skin
- Use skin moisturizer
- Topical cromolyn sodium (water-soluble cream 1%–4%):^c apply two to four times a day for urticaria, pruritus, vesicles, or bullae. Do not use on denuded lesions (consider topical antibiotics).
- Topical corticosteroids
- Diffuse lesions: apply bath or sterile gauze with zinc sulfate

Solitary Mastocytoma

- Topical cromolyn sodium (water-soluble cream 1%–4%):^c
- Topical corticosteroid
- Avoid friction and pressure
- Consider surgical excision (ie, flexures, soles, palms, scalp)

Urticaria Pigmentosa and Other Forms

- Trigger(s)-related symptoms
 - ▶ Avoidance of triggers
 - ▶ Non-sedating H1 antihistamines
 - ▶ H2 antihistamines
 - ▶ Topical cromolyn sodium (cream/ointment 1%–4%):^c
- Continuous moderate symptoms
 - ▶ Scheduled non-sedating H1 antihistamines
 - ◊ Add sedating H1 antihistamines on demand
 - ▶ Scheduled or on-demand H2 antihistamines
 - ▶ Scheduled topical cromolyn sodium (cream/ointment 1%–4%):^c
- Severe symptoms
 - ▶ Scheduled non-sedating H1 antihistamines
 - ▶ Scheduled sedating H1 antihistamines
 - ▶ Scheduled H2 antihistamines
 - ▶ Add anti-leukotrienes in refractory cases

Diffuse Forms with Life-Threatening Mast Cell-Mediated Related Symptoms, Bullae, and Blistering

- Treatment may require hospitalization
- Sterile conditions
- Topical cromolyn sodium (cream/ointment 1%–4%):^c
- Topical corticosteroids
- Zinc sulfate
- Oral corticosteroids

^a Specific criteria have been established for primary and secondary MCAS (Akin C. Mast cell activation syndromes. J Allergy Clin Immunol 2017;140:349-355). Primary MCAS has also been referred to as MMAS. (See Discussion).

^b Castells M, Butterfield J. Mast cell activation syndrome and mastocytosis: Initial treatment options and long-term management. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;4:1097-1106.

^c Available as a compounded agent.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2022, 10/18/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Continued

SM-J
1 OF 4

STEPWISE PROPHYLACTIC TREATMENT APPROACH FOR CHRONIC MAST CELL MEDIATOR-RELATED SYMPTOMS

Organ Involvement/Symptoms	Stepwise Treatment ^{d,e}
Skin: Pruritus, flushing, urticaria, angioedema dermatographism	1. H1 blockers and H2 blockers 2. Leukotriene receptor antagonist 3. Aspirin 4. Ketotifen ^c 5. Topical cromolyn sodium (cream/ ointment 1%–4%) ^c
Gastrointestinal: Diarrhea, abdominal cramping, nausea, vomiting	1. H2 blockers 2. Cromolyn sodium 3. Proton pump inhibitors 4. Leukotriene receptor antagonist 5. Ketotifen ^c
Neurologic: Headache, poor concentration and memory, brain fog	1. H1 blockers and H2 blockers 2. Cromolyn sodium 3. Aspirin 4. Ketotifen ^c
Cardiovascular: Pre-syncope, tachycardia	1. H1 blockers and H2 blockers 2. Corticosteroids 3. Omalizumab
Pulmonary: Wheezing, throat swelling	1. H1 blockers and H2 blockers 2. Corticosteroids 3. Omalizumab
Naso-ocular: Nasal stuffiness, nasal pruritus, conjunctival injection	1. H1 blockers 2. Corticosteroids 3. Cromolyn sodium

^c Available as a compounded agent.

^d Standard doses need to be titrated. Higher doses may be necessary for symptoms refractory to standard-dose treatment.

^e The use of these medications in a stepwise treatment plan may vary according to the specific patient scenarios.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)

SM-J
2 OF 4

Version 2.2022, 10/18/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ACUTE TREATMENT OF ANAPHYLAXIS¹⁻⁷
(Includes hymenoptera venom anaphylaxis)

Indication	Treatment
Systemic hives	Antihistamines (H1 blockers and H2 blockers)
Systemic hives + second organ involved in an acute onset reaction (eg, upper/lower airway, gastrointestinal, neurologic, cardiovascular)	Epinephrine intramuscular (IM) (repeat up to 3 times every 5 minutes in the absence of clinical improvement) IV Epinephrine after 3 doses of epinephrine IM
Acute onset of anaphylaxis with the following symptoms: • Hypotension • Laryngeal edema • Vasomotor collapse • Oxygen desaturation • Seizures	Epinephrine (IM) (repeat up to 3 times every 5 minutes in the absence of clinical improvement) IV Epinephrine after 3 doses of epinephrine IM
Complementary treatments (in addition to antihistamines) • IV fluids • Oxygen • Consider glucagon (if anaphylaxis related to β-adrenergic receptor blockade) • Antihistamines such as diphenhydramine (25 mg every 2–4 h up to 100 mg/24 h) should be considered before starting corticosteroid therapy • Corticosteroids (0.5–1 mg/kg) • Consider bradykinin inhibitor (if anaphylaxis due to ACE inhibitor)	

PREVENTION OF ANAPHYLAXIS¹⁻⁷

Indication	Treatment
• Hymenoptera-specific IgE or skin test positive	Venom immunotherapy Rush desensitization (may be available only in selected centers)
• Unprovoked anaphylaxis • Hymenoptera or food-induced, with negative specific IgE or negative skin test • To improve tolerance while on immunotherapy	Omalizumab ⁸⁻¹⁰

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)

SM-J
3 OF 4

Version 2.2022, 10/18/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Discussion

Treatment Considerations

Referral to specialized centers with expertise in the management of mastocytosis is strongly recommended.⁴⁻⁶ Multidisciplinary collaboration with subspecialists (eg,

anesthesiologists for invasive procedures/surgery; high-risk obstetrician for pregnancy) is recommended.

Assessment of symptoms at baseline and monitoring symptom status during the course of treatment with MQLQ and MSAF is recommended for patients with ISM and SSM.³²

Anti-mediator drug therapy for mast cell activation symptoms (as described below) is recommended for all patients with SM. Patients should be counseled about the signs and symptoms of mast cell activation¹¹² and the importance of avoiding known triggers of mast cell activation. The signs and symptoms of mast cell activation as well the potential triggers of mast cell activation are summarized in SM-I. Patient-reported outcome instruments are currently under development for patients with advanced SM.¹¹² The advanced systemic mastocytosis symptom assessment form (AdvSM-SAF) is a 10-item diary that assesses the severity of the following symptoms: abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, spots, itching, flushing, and fatigue.¹¹² The frequency of vomiting and diarrhea are also taken into account. Anaphylactic reactions are significantly more frequent in patients with ISM and should be managed with the use of epinephrine injection. All patients should carry two auto injectors of epinephrine to manage anaphylaxis. Pre-medications are recommended for most procedures in patients with SM, since surgery, endoscopy, and other invasive and radiologic procedures can induce mast cell activation and anaphylaxis.

Cytoreductive therapy with avapritinib, midostaurin, cladribine, or peginterferon alfa-2a (discussed below) for rapid debulking of disease are options for patients with advanced SM (ASM, SM-AHN, and MCL) owing to the frequent presence of organ damage and shortened survival of this patient population. However, cladribine or peginterferon alfa-2a may also be useful in selected patients with ISM or SSM with severe, refractory symptoms related to mast cell mediator release or bone disease not responsive to anti-mediator drug therapy or bisphosphonates. Given the potential toxicities associated with cladribine therapy, including drug-related myelosuppression and infections, the risks and potential benefits of such treatment need to be weighed in this non-advanced SM population.

In patients with SM-AHN, an initial assessment is undertaken to determine whether the SM component or the AHN component requires more immediate treatment. This determination can be challenging and reflects a comprehensive evaluation of several factors, including the relative burden and/or stage of the SM and AHN disease components in the bone marrow and/or other extracutaneous organs. In some cases, organ-directed biopsy may be useful to determine whether organ damage is related to the SM or AHN or both (eg, liver biopsy in a patient with liver function abnormalities). Although chronic MCL may follow a more indolent disease course compared to acute MCL with organ damage,³⁹⁻⁴¹ cytoreductive therapy should still be considered for such patients given the poor prognosis of both MCL subtypes.

Enrollment in well-designed clinical trials investigating novel therapeutic strategies (eg, selective KIT D816 inhibitors) is encouraged to enable further advances.

Anti-Mediator Drug Therapy

Management of Chronic Symptoms Related to Mast Cell Mediator Release

A stepwise treatment approach for specific symptoms should be considered for all patients who present with symptoms related to mast cell mediator release, as outlined in the algorithm on SM-J.¹¹³ The treatment plan may vary according to specific patient scenarios. Standard doses need to be titrated. Higher doses may be necessary for symptoms refractory to standard dose treatment.

Histamine receptor type 1 (H1) and histamine receptor type 2 (H2) blockers have been shown to control skin symptoms (eg, pruritus, flushing, urticaria, angioedema dermatographism); gastrointestinal symptoms (eg, diarrhea, abdominal cramping, nausea,

vomiting); neurological symptoms (eg, headache, poor concentration and memory, brain fog); cardiovascular symptoms (eg, pre-syncope, syncope, tachycardia); pulmonary symptoms (eg, wheezing, throat swelling); and naso-ocular symptoms (eg, nasal stuffiness or pruritus, conjunctival injection).¹¹⁴

Cromolyn sodium is effective for the management of cutaneous, gastrointestinal, and neurological symptoms.¹¹⁵⁻¹¹⁸ In one double-blind crossover study, cromolyn sodium resulted in marked amelioration of skin pruritus, whealing, flushing, diarrhea, abdominal pain, as well as disorders of cognitive function compared to placebo.¹¹⁵ In another double-blind crossover study, while cromolyn sodium was significantly beneficial for the treatment of gastrointestinal symptoms (diarrhea, abdominal pain, nausea, and vomiting) compared to placebo, the benefit for nongastrointestinal symptoms was not statistically significant.¹¹⁶ Topical cromolyn sodium (emulsion, ointment, or cream; 1%–4%) is effective for the symptomatic relief of pruritus, itch, and flare caused by intradermal histamine and can be used to decrease flare ups of cutaneous symptoms in response to triggers.^{117,118}

Aspirin, corticosteroids, and leukotriene receptor antagonists are useful for the management of symptoms that are refractory to other treatment options.¹¹⁴ In particular, leukotriene receptor antagonists have been used for the management of skin and gastrointestinal symptoms that have not responded to other therapies.^{119,120} Aspirin has been shown to be effective for the management of symptoms associated with elevated urinary prostaglandin levels.¹²¹ However, the risks and benefits of aspirin need to be weighed carefully since it can trigger mast cell activation in some patients.

Omalizumab, an anti-immunoglobulin E (IgE) monoclonal antibody, has been shown to be effective for symptoms related to mast cell mediator release in patients with mastocytosis.¹²²⁻¹²⁸ In a systematic review that assessed the efficacy and safety of omalizumab for the treatment of symptoms related to mast cell mediator release in adult patients with mastocytosis, omalizumab was particularly effective for recurrent anaphylaxis, skin, and gastrointestinal symptoms as opposed to for neuropsychiatric, respiratory, and musculoskeletal symptoms.¹²⁹ Omalizumab can be used for the management of symptoms related to mast cell mediator release, insufficiently controlled by conventional therapy.

Management of Anaphylaxis

The prevalence of anaphylaxis has been reported in 24% to 49% of patients with SM.^{29,130,131} Increased serum tryptase levels have been identified as a risk factor for anaphylaxis in some studies,^{29,132} whereas other studies have identified absence of mastocytosis in skin, atopic SM, low baseline tryptase levels, and higher total IgE levels as risk factors for severe anaphylaxis.¹³²⁻¹³⁴

Hymenoptera venom allergy is an IgE-mediated hypersensitivity to the allergens in insect venom and accounts for 2% to 34% of all cases of anaphylaxis.^{135,136} Hymenoptera venom allergy is an established risk factor for severe recurrent anaphylaxis in patients with SM.¹³⁷ Hymenoptera venom anaphylaxis is more prevalent in patients with ISM and it seems to be absent in patients with advanced SM with high mast cell burden.¹³⁸ Hymenoptera anaphylaxis may be the presenting symptom of mastocytosis in an otherwise healthy individual. Therefore, mastocytosis should be suspected in patients who present with anaphylactic reactions after Hymenoptera sting.

Elevated baseline serum tryptase levels and mastocytosis are considered risk factors for severe Hymenoptera venom anaphylaxis.¹³⁹⁻¹⁴² In addition, vespid venom allergy, older age, male sex, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor therapy, and previous insect stings with a less severe systemic reaction have also been identified as predictors of systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy.¹⁴¹ KIT

D816V mutation has been implicated in the hyperactivity of mast cells by amplifying the IgE-dependent mast cell mediator release.¹⁴³ However, the exact mechanism of increased susceptibility to Hymenoptera venom anaphylaxis has not been elucidated in patients with SM.

Anaphylactic symptoms should be treated with epinephrine as first-line therapy. Antihistamines (H1 and H2 blockers) and steroids can be added as required. Systemic hives with no organ involvement can be managed with the use of antihistamines. Epinephrine injection is the preferred treatment for systemic hives with organ involvement (ie, upper/lower airway, gastrointestinal, neurological, cardiovascular) or an acute onset of anaphylaxis with the following symptoms: hypotension, laryngeal edema, vasomotor collapse, oxygen desaturation, and/or seizures.¹³⁶

Venom immunotherapy (VIT) is effective for the treatment of IgE-mediated Hymenoptera venom anaphylaxis in patients with SM and has also been shown to significantly reduce the risk of anaphylaxis after a re-sting.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ VIT is recommended for all patients with a positive skin test or a positive test for Hymenoptera-specific IgE antibodies as well as for those with a history of Hymenoptera venom anaphylaxis after an insect sting.¹³⁶

Omalizumab is an effective treatment option for unprovoked anaphylaxis, Hymenoptera venom- or food-induced anaphylaxis in patients with a negative skin test, or those with a negative test for specific IgE antibodies.¹²²⁻¹²⁴ Omalizumab can also improve tolerance while on VIT.

Cytoreductive Therapy

In the NCCN Guidelines, regimens for cytoreductive therapy are stratified into three categories (based on the evidence, efficacy, toxicity, pre-existing comorbidities, and in some cases access to certain agents): preferred regimens, other recommended regimens, and useful under certain circumstances.

Avapritinib^{156,157} and midostaurin¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ are preferred regimens and cladribine¹⁶¹⁻¹⁶³ is an “other recommended regimen” for patients with ASM, SM-AHN (when the SM component requires more immediate treatment), and MCL (with or without an associated hematologic neoplasm). Imatinib is included as a treatment option for patients with ASM (for KIT D816V mutation negative or unknown, WDSM, or if eosinophilia is present with FIP1L1-PDGFR α fusion gene).^{19,164-170}

Data from clinical trials that evaluated avapritinib, midostaurin, cladribine, and imatinib in patients with SM are discussed below.

Interferon alfa (with or without prednisone) can induce a marked reduction in serum and urine metabolites of mast cell activation, reduce symptoms related to mast cell mediator release, resolve cutaneous lesions, improve skeletal disease, and improve both bone marrow mast cell burden and C-findings, across all subtypes of SM.¹⁷¹⁻¹⁷⁴ However, because of their cytostatic mechanism of action, responses may take longer to emerge, and the use of interferons may be more suitable for patients with slowly progressive disease (PD) without the need for rapid cytoreduction.

Peginterferon alfa-2a \pm prednisone is included as an “other recommended regimen” for patients with ASM and SM-AHN (when the SM component requires more immediate treatment).

Avapritinib

Avapritinib, a potent and selective inhibitor of KIT D816V, has demonstrated activity in patients with advanced SM.¹⁵⁷

Data from the phase I EXPLORER trial, which consisted of 53 evaluable patients with advanced SM (3 patients with ASM, 37 patients with SMAHN, and 13 patients with MCL),

revealed an overall response rate (ORR) of 75% (95% CI, 62%–86%) (100% [95% CI, 29%–100%] for ASM, 76% [95% CI, 59%–88%] for SM-AHN, and 69% [95% CI, 39%–91%] for MCL), per modified IWG-MRT-ECNM (mIWG-MRT-ECNM) response criteria.¹⁵⁶ Ninety-two percent, 80%, and 99% of patients reported a 50% or greater decrease from baseline in bone marrow mast cells, KIT D816V variant allele fraction, and serum tryptase, respectively. A decrease of 35% or greater in spleen volume from baseline was obtained in 82% of patients. Across all patients (n = 86), the most common grade 3 and above nonhematologic adverse events were fatigue (9%) and vomiting (5%) while the most common grade 3 and above nonhematologic adverse events were thrombocytopenia (34%), anemia (30%), and neutropenia (15%).

A pre-specified interim analysis of the phase II PATHFINDER trial consisted of 32 evaluable patients with advanced SM: 2 patients with ASM, 26 patients with SM-AHN, and 4 patients with MCL.¹⁵⁷ Using the mIWG-MRT-ECNM response criteria, treatment with avapritinib resulted in an ORR of 75% (95% CI, 57%–89%). The ORR was 100% (95% CI, 16%–100%), 81% (95% CI, 61%–93%), and 25% (1%–81%) in patients with ASM, SM-AHN, and MCL respectively. The safety population (n = 62) was used to assess secondary endpoints. Patients experienced reductions in objective measures of mast cell disease burden. The percentages of patients who achieved a 50% or greater decrease from baseline in bone marrow mast cells, KIT D816V variant allele fraction, and serum tryptase were 88%, 60%, and 93%, respectively. A decrease of 35% or greater in spleen volume from baseline was obtained in 66% of patients. An amelioration in patient-reported symptoms, as assessed by the AdvSM-SAF total symptom score, was also reported (P < .001). The most common grade 3 or above hematologic adverse events were neutropenia, thrombocytopenia, and anemia, and occurred in 24%, 16%, and 16% of patients, respectively. The most common grade 3 or above nonhematologic adverse events were increased blood alkaline phosphatase (5%), peripheral edema (3%), periorbital edema (3%), and fatigue (3%).

Avapritinib is U.S. Food and Drug Administration (FDA)-approved for the treatment of adult patients with advanced SM, including ASM, SM-AHN, and MCL. An ongoing phase II trial is investigating the efficacy and safety of avapritinib in patients with indolent SM with symptoms that are inadequately controlled by best supportive care.¹⁷⁵

Comparison between avapritinib and best available therapy was performed in one study that pooled data from a multi-center study whereby patients with AdvSM were treated with best available therapy and data from the EXPLORER and PATHFINDER trials.¹⁷⁶ Median OS was significantly improved in patients treated with avapritinib (49.0 months [95% CI, 46.9 months–not estimable] vs. 26.8 months [95% CI, 18.2–39.7 months]; adjusted HR, 0.48; 95% CI, 0.29–0.79; P = .004). Data further demonstrated that avapritinib treatment was associated with improved OS compared to midostaurin (HR, 0.59; 95% CI, 0.36–0.97; P < .001) and cladribine (HR, 0.32; 95% CI, 0.15–0.67; P = .003).¹⁷⁷ OS was also improved in patients with SM-AHN treated with avapritinib compared to best available therapy.¹⁷⁸ The duration of treatment (HR, 0.36; 95% CI, 0.26–0.51; P < .001) and the maximum decrease in serum tryptase level (mean difference of -60.3%; 95% CI, -72.8% to -47.9%; P < .001) were significantly higher in patients with AdvSM treated with avapritinib.¹⁷⁶ The efficacy of avapritinib in patients with AdvSM was established irrespective of prior therapies or S/A/R mutation status.¹⁷⁹

Midostaurin

Midostaurin, an oral multikinase inhibitor, has demonstrated activity for the treatment of advanced SM (ASM, SM-AHN, and MCL).¹⁵⁸⁻¹⁶⁰

In an open-label study of 116 patients with advanced SM, 89 patients had evaluable mastocytosis-related organ damage: 16 patients with ASM, 57 patients with SM-AHN, and 16 patients with MCL. Using modified Valent and Cheson response criteria, treatment with

midostaurin (100 mg twice daily) resulted in an ORR of 60% (45% of the patients had a major response, defined as complete resolution of at least one type of mastocytosis-related organ damage).¹⁵⁸ Response rates were similar across all subtypes of advanced SM, KIT mutation status (63% for patients who were KIT D816V mutation-positive and 44% for those who were KIT D816V mutation-negative or had unknown mutation status), or exposure to previous therapy. The median OS and PFS were 29 months and 14 months, respectively. The median OS and PFS were longer for patients with ASM (not reached and 29 months, respectively) than for patients with SM-AHN (21 months and 11 months, respectively) and MCL (9 months and 11 months, respectively). In a multivariate analysis, a subtype of advanced SM other than MCL and greater than or equal to 50% reduction of bone marrow mast cell burden were identified as independent predictors of longer OS. Low-grade nausea, vomiting, and diarrhea were the most frequent adverse events. New or worsening grade 3 or 4 neutropenia, anemia, and thrombocytopenia occurred in 24%, 41%, and 29% of patients, respectively, and were more common in patients with pre-existing cytopenias.

Midostaurin is approved by the FDA only for patients with a diagnosis of ASM, SM-AHN, or MCL, although it has also been shown to be effective for patients with ISM and severe symptoms related to mast cell mediator release or skin infiltration in a small phase 2 clinical trial.¹⁸⁰

A recent study that evaluated the impact of KIT D816V mutation and other molecular markers on the clinical outcome of 38 patients with advanced SM treated with midostaurin found that the ORR, median duration of midostaurin treatment, and OS were significantly higher in patients with an S/A/Rneg (vs. S/A/Rpos) mutation profile and in patients with a greater than or equal to 25% (vs. <25%) reduction in the KIT D816V allele burden using ASO-qPCR.¹⁸¹ The acquisition of additional mutations in KRAS, NRAS, RUNX1, IDH2, or NPM1 genes was identified in patients with disease progression. Another study reported an amelioration in the quality of life and mast cell mediator-related symptoms in patients with advanced SM who were treated with midostaurin.¹⁸²

Cladribine

Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) is not approved by the FDA for SM, but is used on an off-label basis because of its activity across all subtypes of SM, including MCL refractory to prior cytoreductive therapy.¹⁶¹⁻¹⁶³ Cladribine may be particularly useful for patients with advanced SM when rapid debulking of disease is required.

In an analysis, 108 patients with SM treated with cytoreductive therapy, cladribine, resulted in an ORR of 56%, 50%, and 55%, respectively, in patients with ISM, ASM, and SM-AHN.¹⁶² The presence of circulating immature myeloid cells was a predictor of inferior response. In a study that reported the long-term safety and efficacy of cladribine in 68 patients with SM, the ORR was 72%, split between 92% for patients with ISM (major/partial 56%/36%) and 50% for those with advanced SM (major/partial 38%/13%).¹⁶³ The median duration of response was 4 years and 3 years for ISM and ASM, respectively. In a multivariate analysis, only mastocytosis subtypes (SM-AHN vs. ISM; $P = .02$ and ASM vs. ISM; $P = .006$) and age greater than 50 years at diagnosis were independently associated with mortality. Lymphopenia (82%), neutropenia (47%), and opportunistic infections (13%) were the most frequent grade 3 or 4 toxicities.

Imatinib

Imatinib is very effective in the treatment of patients with eosinophilia-associated myeloid neoplasms characterized by the FIP1L1-PDGFR α fusion tyrosine kinase.^{88,89} It has also shown activity against the KIT F522C transmembrane mutation, V560G juxtamembrane mutation, germline K509I mutation, deletion of codon 419 in exon 8, and p.A502_Y503dup mutation in exon 9.^{19,164-170} In a study that evaluated the efficacy of imatinib in 10

patients with SM lacking the KIT D816V mutation and meeting criteria for WDSM (including 3 patients with ISM and 3 patients with MCL), imatinib resulted in an ORR of 50%, including early and sustained complete response (CR) in four patients and partial response (PR) in one patient with wild-type KIT.¹⁹

Imatinib is approved by the FDA for the treatment of adult patients with ASM without the KIT D816V mutation (including wild-type) or with unknown mutational status.

Allogeneic HCT

Allogeneic HCT has been evaluated in patients with advanced SM, and the outcomes are significantly affected by the subtype of SM and the type of conditioning regimen.¹⁸³⁻¹⁸⁵ Reduced-intensity conditioning regimens were associated with lower survival than myeloablative conditioning regimens. In the largest retrospective analysis that included 57 patients with advanced SM (median age, 46 years; SM-AHN, n = 38; MCL, n = 12; ASM, n = 7), allogeneic HCT was associated with a 70% response rate (28% CR; 21% stable disease [SD]) and the 3-year OS rate was 57% for all patients (74% for patients with SM-AHN; 43% and 17%, respectively, for patients with ASM and MCL).¹⁸⁵ MCL subtype was the strongest risk factor for poor OS. The role of allogeneic HCT needs to be determined in a prospective trial. However, given the rarity of SM, no larger prospective trials of HCT have been initiated to confirm the role of allogeneic HCT. In 2016, a consensus opinion was published on indication for allogeneic HCT in patients with advanced SM.¹⁸⁶

Evaluation for allogeneic HCT should be considered for patients with ASM and MCL if there is adequate response to initial treatment with cytoreductive therapy. Among patients with SM-AHN, allogeneic HCT should be considered as part of initial treatment when the AHN component requires HCT. It should also be considered if the SM component presents as advanced SM (and there is adequate response to initial treatment with cytoreductive therapy) or progresses to advanced SM during treatment. Prophylactic anti-mediator drug therapy (corticosteroids, antihistamines, and epinephrine) should be used with the conditioning regimen in all patients.¹⁸⁶

Referenzen aus Leitlinien

4. Jawhar M, Schwaab J, Horny HP, et al. Impact of centralized evaluation of bone marrow histology in systemic mastocytosis. *Eur J Clin Invest* 2016;46:392-397. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26914980>.
5. Sanchez-Munoz L, Morgado JM, Alvarez-Twose I, et al. Diagnosis and classification of mastocytosis in non-specialized versus reference centres: a Spanish Network on Mastocytosis (REMA) study on 122 patients. *Br J Haematol* 2016;172:56-63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26456532>.
6. Shomali W, Gotlib J. The new tool "KIT" in advanced systemic mastocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;2018:127-136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30504301>
19. Alvarez-Twose I, Matito A, Morgado JM, et al. Imatinib in systemic mastocytosis: a phase IV clinical trial in patients lacking exon 17 KIT mutations and review of the literature. *Oncotarget* 2017;8:68950-68963. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28978170>.
29. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226-232. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18186813>.
32. van Anrooij B, Kluin-Nelemans JC, Safy M, et al. Patient-reported disease-specific quality-of-life and symptom severity in systemic mastocytosis. *Allergy* 2016;71:1585-1593. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27089859>.
39. Valent P, Sotlar K, Sperr WR, et al. Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. *Ann Oncol* 2014;25:1691-1700. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24675021>.
40. Valent P, Berger J, Cerny-Reiterer S, et al. Chronic mast cell leukemia (MCL) with KIT S476I: a rare entity defined by leukemic expansion of mature mast cells and absence of organ damage. *Ann Hematol* 2015;94:223-231. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25209843>.
41. Valent P, Sotlar K, Sperr WR, et al. Chronic mast cell leukemia: a novel leukemia-variant with distinct morphological and clinical features. *Leuk Res* 2015;39:1-5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25443885>.

88. Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;102:3093-3096. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12842979>.
89. Pardanani A, Brockman SR, Paternoster SF, et al. FIP1L1-PDGFR fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood* 2004;104:3038-3045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284118>.
112. Taylor F, Li X, Yip C, et al. Psychometric evaluation of the Advanced Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF). *Leuk Res* 2021;108:106606. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34004551>.
113. Castells M, Butterfield J. Mast cell activation syndrome and mastocytosis: initial treatment options and long-term management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1097-1106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30961835>.
114. Cardet JC, Akin C, Lee MJ. Mastocytosis: update on pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:2033-2045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24044484>.
115. Soter NA, Austen KF, Wasserman SI. Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1979;301:465-469. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/111124>.
116. Horan RF, Sheffer AL, Austen KF. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:852-855. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2110198>.
117. Vieira Dos Santos R, Magerl M, Martus P, et al. Topical sodium cromoglicate relieves allergen- and histamine-induced dermal pruritus. *Br J Dermatol* 2010;162:674-676. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19785618>.
118. Edwards AM, Stevens MT, Church MK. The effects of topical sodium cromoglicate on itch and flare in human skin induced by intradermal histamine: a randomised double-blind vehicle controlled intra-subject design trial. *BMC Res Notes* 2011;4:47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21385340>.
119. Tolar J, Tope WD, Neglia JP. Leukotriene-receptor inhibition for the treatment of systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2004;350:735-736. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14960756>.
120. Turner PJ, Kemp AS, Rogers M, Mehr S. Refractory symptoms successfully treated with leukotriene inhibition in a child with systemic mastocytosis. *Pediatr Dermatol* 2012;29:222-223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044360>.
121. Butterfield JH. Survey of aspirin administration in systemic mastocytosis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2009;88:122-124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19429499>.
122. Carter MC, Robyn JA, Bressler PB, et al. Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1550-1551. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17481708>.
123. Warriar P, Casale TB. Omalizumab in idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:257-258. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19354075>.
124. Broesby-Olsen S, Vestergaard H, Mortz CG, et al. Omalizumab prevents anaphylaxis and improves symptoms in systemic mastocytosis: Efficacy and safety observations. *Allergy* 2018;73:230-238. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28662309>.
125. Constantine GM, Bressler PB, Petroni D, et al. Twelve-year follow-up of omalizumab therapy for anaphylaxis in 2 patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1314-1316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30149096>.
126. Lemal R, Fouquet G, Terriou L, et al. Omalizumab therapy for mast cell-mediator symptoms in patients with ISM, CM, MMAS, and MCAS. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2387-2395 e2383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30954641>.
127. Slapnicar C, Trinkaus M, Hicks L, Vadas P. Efficacy of omalizumab in indolent systemic mastocytosis. *Case Rep Hematol* 2019;2019:3787586. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31637065>.
128. Distler M, Maul JT, Steiner UC, et al. Efficacy of omalizumab in mastocytosis: Allusive indication obtained from a prospective, doubleblind, multicenter study (XOLMA Study). *Dermatology* 2020;236:529-539. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31958790>.
129. Jendoubi F, Gaudenzio N, Gallini A, et al. Omalizumab in the treatment of adult patients with mastocytosis: A systematic review. *Clin Exp Allergy* 2020;50:654-661. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32107810>.
130. Gonzalez de Olano D, de la Hoz Caballer B, Nunez Lopez R, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy* 2007;37:1547-1555. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17883734>.
131. Gulen T, Hagglund H, Dahlen B, Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis - a single-centre experience. *Clin Exp Allergy* 2014;44:121-129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24164252>.

132. Gorska A, Niedoszytko M, Lange M, et al. Risk factors for anaphylaxis in patients with mastocytosis. *Pol Arch Med Wewn* 2015;125:46-53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25578100>.
133. Alvarez-Twose I, Zanotti R, Gonzalez-de-Olano D, et al. Nonaggressive systemic mastocytosis (SM) without skin lesions associated with insect-induced anaphylaxis shows unique features versus other indolent SM. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:520-528. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921094>.
134. Gulen T, Ljung C, Nilsson G, Akin C. Risk factor analysis of anaphylactic reactions in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1248-1255. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28351784>.
135. Niedoszytko M, Bonadonna P, Oude Elberink JN, Golden DB. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Hymenoptera venom allergy in mastocytosis patients. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:365-381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24745680>.
136. Jimenez-Rodriguez TW, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy* 2018;11:121-142. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29950872>.
137. Valent P. Risk factors and management of severe life-threatening anaphylaxis in patients with clonal mast cell disorders. *Clin Exp Allergy* 2014;44:914-920. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24702655>.
138. van Anrooij B, van der Veer E, de Monchy JG, et al. Higher mast cell load decreases the risk of Hymenoptera venom-induced anaphylaxis in patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:125-130. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23498593>.
139. Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Muller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1216-1220. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12956741>.
140. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:680-686. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135713>.
141. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1047-1054. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19895993>.
142. Alvarez-Twose I, Bonadonna P, Matito A, et al. Systemic mastocytosis as a risk factor for severe Hymenoptera sting-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:614-615. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23273956>.
143. Castells MC, Hornick JL, Akin C. Anaphylaxis after hymenoptera sting: is it venom allergy, a clonal disorder, or both? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:350-355. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25858055>.
144. Gonzalez de Olano D, Alvarez-Twose I, Esteban-Lopez MI, et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:519-526. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18177694>.
145. Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R, et al. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety, and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:474-478. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24565619>.
146. Verburg M, Oldhoff JM, Klemans RJ, et al. Rush immunotherapy for wasp venom allergy seems safe and effective in patients with mastocytosis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015;47:192-196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26549336>.
147. Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1027-1032. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742283>.
156. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: The phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med* 2021;27:2183-2191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34873347>.
157. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: Interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med* 2021;27:2192-2199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34873345>.
158. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2016;374:2530-2541. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355533>.
159. Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, et al. Midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2016;374:2605-2607. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355555>.

160. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia* 2018;32:470-478. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28744009>.
161. Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 2003;102:4270-4276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12933573>.
162. Lim KH, Pardananani A, Butterfield JH, et al. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 2009;84:790-794. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890907>.
163. Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood* 2015;126:1009-1016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26002962>.
164. Frost MJ, Ferrao PT, Hughes TP, Ashman LK. Juxtamembrane mutant V560GKit is more sensitive to Imatinib (STI571) compared with wild-type c-kit whereas the kinase domain mutant D816VKit is resistant. *Mol Cancer Ther* 2002;1:1115-1124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12481435>.
165. Akin C, Brockow K, D'Ambrosio C, et al. Effects of tyrosine kinase inhibitor STI571 on human mast cells bearing wild-type or mutated c-kit. *Exp Hematol* 2003;31:686-692. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12901973>.
166. Akin C, Fumo G, Yavuz AS, et al. A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-kit mutation and response to imatinib. *Blood* 2004;103:3222-3225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15070706>.
167. Zhang LY, Smith ML, Schultheis B, et al. A novel K509I mutation of KIT identified in familial mastocytosis-in vitro and in vivo responsiveness to imatinib therapy. *Leuk Res* 2006;30:373-378. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16183119>.
168. Heinrich MC, Joensuu H, Demetri GD, et al. Phase II, open-label study evaluating the activity of imatinib in treating life-threatening malignancies known to be associated with imatinib-sensitive tyrosine kinases. *Clin Cancer Res* 2008;14:2717-2725. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451237>.
169. Vega-Ruiz A, Cortes JE, Sever M, et al. Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis. *Leuk Res* 2009;33:1481-1484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19193436>.
170. Mital A, Piskorz A, Lewandowski K, et al. A case of mast cell leukaemia with exon 9 KIT mutation and good response to imatinib. *Eur J Haematol* 2011;86:531-535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21362052>.
171. Delaporte E, Pierard E, Wolthers BG, et al. Interferon-alpha in combination with corticosteroids improves systemic mast cell disease. *Br J Dermatol* 1995;132:479-482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7718472>.
172. Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol* 2002;119:1090-1097. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12472593>.
173. Hauswirth AW, Simonitsch-Klupp I, Uffmann M, et al. Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: report of five cases and review of the literature. *Leuk Res* 2004;28:249-257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687620>.
174. Simon J, Lortholary O, Caillat-Vigneron N, et al. Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathol Biol (Paris)* 2004;52:294-299. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217717>.
175. Akin C, Oude Elberink H, Gotlib J, et al. Pioneer part 2: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study to evaluate safety and efficacy of avapritinib in indolent systemic mastocytosis [abstract]. *Blood* 2020;136:Abstract 2988. Available at: <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/41/472631/Pioneer-Part-2-A-Randomized-Double-Blind-Placebo>.
176. Reiter A, Gotlib J, Alvarez-Twose I, et al. Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Leukemia* 2022;36:2108-2120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35790816>.
177. Reiter A, Gotlib J, Alvarez Twose I, et al. Overall survival in patients with advanced systemic mastocytosis receiving avapritinib versus midostaurin or cladribine [abstract]. *Hemasphere* 2022:Abstract P1014. Available at: https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357874/andreas.reiter.overall.survival.in.patients.with.advanced.systemic.html?f=menu%3D6%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Ace_id%3D2233%2Aot_id%3D26855%2Amarker%3D1769%2Afeatured%3D17676.
178. Reiter A, Gotlib J, Alvarez Twose I, et al. Overall survival in patients with systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm treated with avapritinib versus best available therapy [abstract]. *Hemasphere* 2022:Abstract P1013. Available at:

[https://journals.lww.com/hemasphere/Fulltext/2022/06003/P1013__OVER
ALL_SURVIVAL_IN_PATIENTS_WITH_SYSTEMIC.903.aspx](https://journals.lww.com/hemasphere/Fulltext/2022/06003/P1013__OVER_ALL_SURVIVAL_IN_PATIENTS_WITH_SYSTEMIC.903.aspx).

179. Reiter A, Schwaab J, DeAngelo DJ, et al. Efficacy and safety of avapritinib in previously treated patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood Adv* 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35640224>.

180. van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Span LFR, et al. Midostaurin in patients with indolent systemic mastocytosis: An open-label phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1006-1008.e7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29890238>.

181. Jawhar M, Schwaab J, Naumann N, et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *Blood* 2017;130:137-145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28424161>.

182. Hartmann K, Gotlib J, Akin C, et al. Midostaurin improves quality of life and mediator-related symptoms in advanced systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:356-366.e4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32437738>.

183. Przepiorka D, Giralt S, Khouri I, et al. Allogeneic marrow transplantation for myeloproliferative disorders other than chronic myelogenous leukemia: review of forty cases. *Am J Hematol* 1998;57:24- 28. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9423812>.

184. Nakamura R, Chakrabarti S, Akin C, et al. A pilot study of nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant for advanced systemic mastocytosis. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:353- 358. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16400343>.

185. Ustun C, Reiter A, Scott BL, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol* 2014;32:3264-3274. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25154823>.

186. Ustun C, Gotlib J, Popat U, et al. Consensus opinion on allogeneic hematopoietic cell transplantation in advanced systemic mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1348-1356. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27131865>.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2022) am 25.10.2022

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Mast Cell Activation Disorders] explode all trees
2	(mastocytos* OR ("mast cell activation") NEXT (syndrome* OR disease* OR disorder*)) OR ("mast cell" NEXT (syndrome* OR disease* OR disorder*)):ti,ab,kw
3	(mastocytoma* OR ("mast cell" OR mastcell) NEXT (leukemia* OR leukaemia* OR leucemia* OR leucaemia* OR tumour* OR tumor* OR neoplas* OR sarcoma*)):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Oct 2017 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 25.10.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Mast Cell Activation Disorders[mh]
2	mastocytos*[tiab] OR ("mast cell activation"[tiab] AND (syndrome*[tiab] OR disease*[tiab] OR disorder*[tiab])) OR "mast cell syndrome"*[tiab] OR "mast cell disease"*[tiab] OR "mast cell disorder"*[tiab]
3	mastocytoma*[tiab] OR ("mast cell"[tiab] OR mastcell[tiab]) AND (leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab] OR tumour*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw]

#	Suchfrage
	OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
6	(#5) AND ("2017/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 25.10.2022

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	Mast Cell Activation Disorders[mh]
2	mastocytos*[tiab] OR ("mast cell activation"[tiab] AND (syndrome*[tiab] OR disease*[tiab] OR disorder*[tiab])) OR "mast cell syndrome*"[tiab] OR "mast cell disease*"[tiab] OR "mast cell disorder*"[tiab]
3	mastocytoma*[tiab] OR (("mast cell"[tiab] OR mastcell[tiab]) AND (leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab] OR tumour*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab]))
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2017/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 25.10.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed/EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Systemic Mastocytosis, Version 2.2022 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 25.10.2022]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mastocytosis.pdf.

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

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2023-B-303-z

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung Erwachsener mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL).

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Die systemische Mastozytose (SM) ist eine seltene hämatologische Neoplasie. Sie wird in die fortgeschrittene SM (engl.: „advanced“, AdvSM) mit sehr schlechter Prognose und die Nicht-AdvSM (indolente SM [ISM] und smoldering SM [SSM]) mit in der Regel normaler Lebenserwartung unterteilt (ein Teil der Patientinnen und Patienten (Pat.) mit ISM und SSM können im Verlauf eine AdvSM entwickeln). Die AdvSM wird in drei Subtypen unterteilt: die am häufigsten vorkommende SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN), sowie die selteneren Subtypen aggressive SM (ASM) und Mastzelleukämie (MCL) [1-3]. In der überwiegenden Zahl der Fälle (>90%) ist eine aktivierende Mutation (vorwiegend D816V) in der Tyrosinkinase *KIT* (auch CD117, c-Kit oder Stammzellfaktor-Rezeptor) nachweisbar, die als krankheitsinitiierend gilt. Für Diagnose und Verlaufsbeurteilung sehr wichtig ist eine bei nahezu allen Pat. mit AdvSM im Serum nachweisbare Erhöhung der von Mastzellen produzierten Tryptase. Durch verbesserte Diagnostik und durch erhöhte Aufmerksamkeit versorgender Ärzte (z.B. häufigere Tryptase-Bestimmung, Nachweis der *KIT* D816V Mutation z.B. im Rahmen von NGS-Diagnostik) ist in den letzten Jahren eine zunehmende Zahl an Pat. mit AdvSM in Deutschland diagnostiziert worden [4].

Bei Pat. mit AdvSM führt die Organinfiltration der SM-Zellen und der in vielen Fällen vorliegenden AHN zu Organdysfunktionen und einer Vielzahl pathologischer Befunde (dies werden als sogenannte C-Findings bezeichnet, ihr Vorliegen definiert z.B. die ASM: Anämie, Thrombozytopenie, Leberfunktionsstörung, Hypersplenismus mit Zytopenie, Malabsorption mit Gewichtsverlust, sehr selten auch große Osteolysen mit pathologischen Frakturen). Daneben kommt es durch unkontrollierte Freisetzung von Mastzell-Botenstoffen zu hoher Symptomlast bei den Pat. (z.B. Fatigue, Juckreiz, Diarrhö, Tenesmen etc.).

Bis zur Einführung einer zielgerichteten Therapie mit dem *KIT*-/Multikinase-Inhibitor Midostaurin durch die FDA (2016) und die EMA (2017) gab es keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung der Pat. mit AdvSM. Daher kamen z.B. Cladribin oder (sehr viel seltener) Interferon-alpha und andere, bei myeloischen Neoplasien häufiger eingesetzte Substanzen wie z.B. Hydroxyurea, oder, bei sehr aggressivem Verlauf, eine AML-typische intensive Chemotherapie zum Einsatz. Da die *KIT* D816V Mutation

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung Erwachsener mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL).

gegenüber dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib primär resistent ist, könnte Imatinib nur in sehr seltenen Fällen (<5%) einer *KIT* D816V negativen SM eingesetzt werden [5].

Die Wirksamkeit der oben dargestellten nicht-zugelassenen Therapien wurde lediglich in retrospektiven Fallserien und nicht-randomisierten Studien an kleinen, meist inhomogenen Patientenkollektiven gezeigt. Midostaurin konnte in einer einarmigen Phase-II Zulassungsstudie die extrem schlechte Prognose und den Verlauf der AdvSM-Erkrankung nachhaltig verbessern.

Bei Therapieversagen nach oder Nichtansprechen auf Midostaurin (oder bei Unverträglichkeit gegenüber Midostaurin) steht jetzt mit Avapritinib das erste, von der EMA zugelassene Arzneimittel zur Verfügung. Es ist zugelassen zur Behandlung der AdvSM mit den Subtypen ASM, SM-AHN und MCL, nach zumindest einer systemischen Vortherapie [6, 7]. Weitere Therapieoptionen sind Cladribin sowie seltener andere Chemotherapeutika [5, 6]. Die allogene Stammzelltransplantation kann aufgrund des in der Regel hohen Patientenalters leider nur in seltenen Fällen durchgeführt werden und ist zudem aufgrund der Therapieresistenz maligner Mastzellen mit einem hohen Rezidivrisiko assoziiert.

Fragestellung

Die Fragestellung ist sehr weit gefasst. Es werden die aktuellen Therapieoptionen diskutiert.

Stand des Wissens

Der für Deutschland aktuelle Behandlungsstandard ist in den folgenden Abbildungen dargestellt [9]:

Abbildung 1: Therapiestruktur der SM:

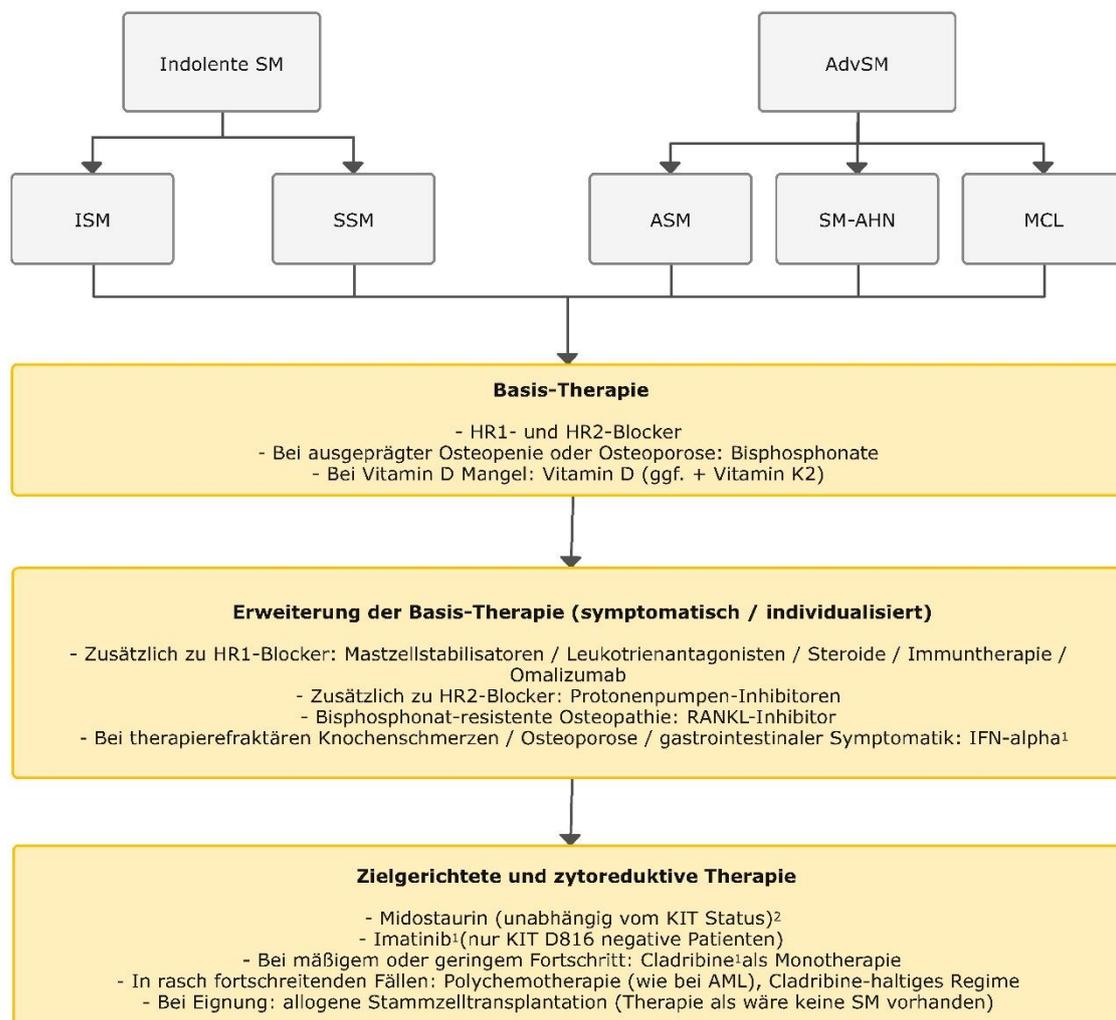
Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

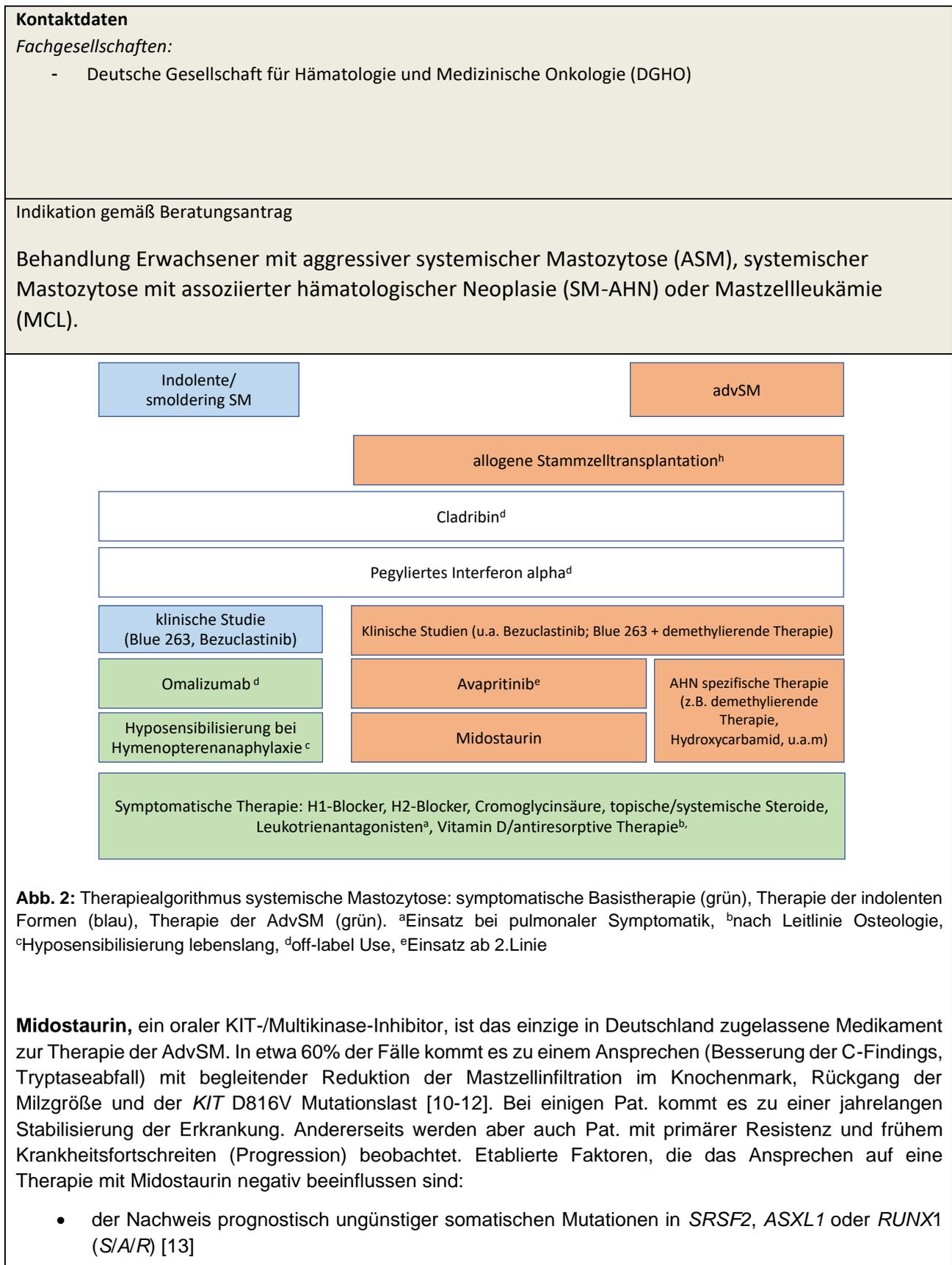
Behandlung Erwachsener mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL).



ISM, indolente SM; SSM, smoldering SM; ASM, aggressive SM; SM-AHN, SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie; MCL, Mastzell-Leukämie.¹ nur off-label; ² insbesondere bei hoher KIT D816V Mutationslast, z.B. $\geq 5-10\%$

im peripheren Blut und Nachweis einer AdvSM sollte Midostaurin im Therapiemanagement (ggf. additiv) berücksichtigt werden. <https://www.onkopedia.com>

Abbildung 2:



<p>Kontakt Daten</p> <p><i>Fachgesellschaften:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung Erwachsener mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL).</p>
<ul style="list-style-type: none">• und das Nichterreichen einer mindestens <25%-igen Reduktion der <i>KIT</i> D816V Mutationslast innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung. <p>Die Verträglichkeit der Substanz kann im Einzelfall zu fehlender Therapieadhärenz führen. Midostaurin (Rydapt) ist in der für AdvSM vorgesehenen Dosierung von 2 x 100 mg oft mit Übelkeit und Erbrechen durch den für manche Pat. sehr unangenehmen Geruch und Geschmack verbunden. Daher ist eine konsequente, in der Regel auch dauerhafte antiemetische Therapie (z.B. mit 5HT-3 Antagonisten, gelegentlich auch mit oralen Kortikosteroiden) zwingend erforderlich. Eine Missachtung dieser Ko-Medikation führt sehr häufig zum Therapieabbruch [14].</p> <p>Cladribin führt unabhängig von einer Vortherapie mit Midostaurin zu einem Ansprechen in 40-70% der Fälle. In der Regel ist das Ansprechen aber nur partiell und auch die Dauer des Ansprechens ist häufig begrenzt (Wochen bis Monate) [15-17]. Protrahierte Zytopenien und opportunistische Infektionen sind als mögliche Komplikationen zu beachten. Kürzlich konnte eine signifikante Unterlegenheit im Vergleich zur Behandlung mit Midostaurin sowohl in der Erstlinie als auch bei Pat. mit Vortherapie gezeigt werden [18]</p> <p>Sogenannte intensive Induktionstherapien kommen, angelehnt an Protokolle für die <i>de novo</i> AML, bei rasch fortschreitender oder therapierefraktärer AdvSM und SM-AML zum Einsatz. Induktionstherapien machen allerdings nur bei Möglichkeit zur anschließenden allogenen Stammzelltransplantation zu Therapiekonsolidierung bei geeigneten Pat. mit gutem Ansprechen Sinn.</p> <p>Die allogene Stammzelltransplantation (SZT) ist die einzige potentiell kurative Therapieform bei Pat. mit AdvSM. Für eine allogene SZT kommt aufgrund des hohen medianen Patientenalters und des oft schlechten Allgemeinzustandes von Pat. mit advSM nur eine Minderheit der Pat. infrage. Ihre Wertigkeit ist aufgrund fehlender prospektiver Studien nicht geklärt. In retrospektiven Analysen mit kleinem und heterogenem Patientenkollektiv lag das 3-Jahres-Gesamtüberleben bei 57% für alle Pat., 74% für SM-AHN, 43% für ASM und 17% für MCL [19, 20].</p> <p>Avapritinib ist ein spezifischer KIT-Inhibitor. Es ist seit März 2022 durch die EMA zugelassen und kann in Deutschland bei Pat. mit AdvSM nach einer vorangegangenen Systemtherapie erfolgen. Während die Ende 2021 erteilte Zulassung der FDA eine Gabe im First- und Second/bzw. Furtherline Setting erlaubt, kann dies, wie oben beschrieben, in Deutschland erst nach Vortherapie, z.B. Midostaurin oder Cladribin, geschehen. Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen zweier nicht-randomisierter Phase-I bzw. II-Studien EXPLORER und PATHFINDER mit 86 bzw. 62 Pat. in die Pat. mit und ohne Vorbehandlung eingeschlossen wurden. Die Auswertung des Ansprechens wurde jeweils bei 53 (davon 32 vorbehandelt) und 32 (davon 23 vorbehandelt) Pat. mit evaluierbarem Ansprechen durchgeführt: Avapritinib führte in beiden Studien zu Gesamtansprechraten von 75%, zu einer signifikanten Reduktion aller Krankheits-assoziierten Befunde (z.B. Knochenmarkinfiltration, Serum-Tryptase, Splenomegalie, KIT D816V Mutationslast, s.u.) sowie zu einer signifikanten Verbesserung der Krankheits-assoziierten Symptome und der Lebensqualität. Insgesamt erreichten 36% (EXPLORER) und 19% (PATHFINDER) der Pat. eine komplette Remission bzw. eine</p>

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Fachgesellschaften:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung Erwachsener mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL).</p>
<p>komplette Remission mit inkompletter Normalisierung des Blutbildes. Des Weiteren zeigte sich in beiden Studien eine signifikante (>50%ige) Reduktion der Mastzellinfiltration im Knochenmark (92% vs. 88%) und der Mastzelltryptase im Serum (99% vs. 93%) sowie der <i>KIT</i> D816V Mutationslast (80% vs. 60%). Das Ansprechen in der Zweitlinien- unterschied sich nicht signifikant vom dem in der Erstlinientherapie. Die Wirksamkeit von Avapritinib speziell in der Zweitlinientherapie wurde in einer aktuellen Analyse der gepoolten Daten beider Studien genau untersucht [7]. In einer weiteren aktuellen Studie wurde Avapritinib mit der bestmöglichen Therapie (<i>engl.: „best available therapy“, BAT</i>) verglichen [21]. Die Verbesserung der Krankheitsaktivitätsparameter übersetzte sich ferner in ein verbessertes Symptombild gemessen mittels standardisierter Fragebogenanalysen (AdvSM-SAF).</p> <p>Neben der zytoreduktiven Therapie besteht bei einem großen Teil der Pat. auch die Indikation für eine Basistherapie bestehend aus H1- und H2-Blockern sowie mitunter auch von Mastzellstabilisatoren wie im Behandlungspfad oben gezeigt.</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von Personen mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Ja, diese sind oben dargestellt.</p> <p><u>Literatur / Referenzen</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. <i>Cancer Res.</i> Mar 15 2017;77(6):1261-1270. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-22342. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. <i>Blood.</i> May 19 2016;127(20):2391-405. doi:10.1182/blood-2016-03-6435443. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. <i>Leuk Res.</i> Jul 2001;25(7):603-25. doi:S0145-2126(01)00038-8 [pii]4. Schwaab J, Cabral do OHN, Naumann N, et al. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> Oct 2020;8(9):3121-3127 e1. doi:10.1016/j.jaip.2020.05.005

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung Erwachsener mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL).

5. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* Apr 1 2021;96(4):508-525. doi:10.1002/ajh.26118
6. Gotlib J, Reiter A, Radia DH et al.: Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med* 27:2192-2199, 2021. DOI: [10.1038/s41591-021-01539-8](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01539-8)
7. Reiter A, Schwaab J, DeAngelo DJ et al.: Efficacy and Safety of Avapritinib in Previously Treated Patients with Advanced Systemic Mastocytosis. *Blood Adv* 6:5750-5762, 2022. DOI: [10.1182/bloodadvances.2022007539](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007539)
8. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med.* Jun 30 2016;374(26):2530-41. doi:10.1056/NEJMoa1513098
9. Reiter A et al.: Systemische Mastozytose, ONKOPEDIA, März 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html>
10. Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, et al. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med.* Jun 30 2016;374(26):2605-7. doi:10.1056/NEJMc1515403
11. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia.* Feb 2018;32(2):470-478. doi:10.1038/leu.2017.234
12. Jawhar M, Schwaab J, Naumann N, et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *Blood.* Jul 13 2017;130(2):137-145. doi:10.1182/blood-2017-01-764423
13. Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, et al. Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high-risk group of patients with KIT D816V(+) advanced systemic mastocytosis. *Leukemia.* Jan 2016;30(1):136-43. doi:10.1038/leu.2015.284
14. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, Akin C, Hartmann K, Valent P, Reiter A. Practical management of adverse events in patients with advanced systemic mastocytosis receiving midostaurin. *Expert Opin Biol Ther.* Apr 2021;21(4):487-498. doi:10.1080/14712598.2021.1837109
15. Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood.* Aug 20 2015;126(8):1009-16; quiz 1050. doi:10.1182/blood-2014-12-614743

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung Erwachsener mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL).

16. Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood*. Dec 15 2003;102(13):4270-6. doi:10.1182/blood-2003-05-1699
17. Tefferi A, Li CY, Butterfield JH, Hoagland HC. Treatment of systemic mast-cell disease with cladribine. *N Engl J Med*. Jan 25 2001;344(4):307-9. doi:10.1056/NEJM200101253440415
18. Luebke J, Schwaab J, Naumann et al.: Superior Efficacy of Midostaurin Over Cladribine in Advanced Systemic Mastocytosis: A Registry-Based Analysis. *J Clin Oncol* 40:1783-1794, 2022. DOI: [10.1200/JCO.21.01849](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01849)
19. Ustun C, Gotlib J, Popat U, et al. Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. Aug 2016;22(8):1348-1356. doi:10.1016/j.bbmt.2016.04.018
20. Ustun C, Reiter A, Scott BL, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol*. Oct 10 2014;32(29):3264-74. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.2018
21. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I et al.: Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Leukemia* 36:2108-2120, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01615-z](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01615-z)