



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Midostaurin (Mastozytose)

Vom 5. April 2018

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekosten	12
4.	Verfahrensablauf	12
5.	Beschluss.....	14
6.	Anhang.....	20
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	20
B.	Bewertungsverfahren	25
1.	Bewertungsgrundlagen.....	25
2.	Bewertungsentscheidung	25
2.1	Nutzenbewertung.....	25
2.1.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	25
2.1.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	25
2.1.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25
2.1.4	Therapiekosten	25
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ...	26
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	33
5.1	Stellungnahme der DGHO.....	33
D.	Anlagen	49
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	49

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.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Midostaurin ist der 15. Oktober 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 11. Oktober 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Midostaurin 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) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-12) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Midostaurin (Rydapt®) gemäß Fachinformation

Rydapt® wird angewendet:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Midostaurin für die Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) liegen die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien CPKC412D2201 (pivotal) und CPKC412A2213 (supportiv) vor.

Bei den Studien handelt es sich um einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studien.

Studie CPKC412D2201

In die Studie CPKC412D2201 wurden die Patienten sequentiell in drei Studienphasen rekrutiert. In Phase I wurden 40 Patienten eingeschlossen, welche zur primären Wirksamkeitsanalyse dienen sollten. Der Einschluss in Phase II begann, nachdem mindestens 15 der 40 Patienten der Phase I ein Therapieansprechen gezeigt hatten. Der Einschluss in Phase III (Extensionsphase) begann nachdem mindestens 19 Patienten der ersten 40 Patienten der Phase I bzw. mindestens 27 Patienten der 60 Patienten der Phase II ein Therapieansprechen zeigten. Midostaurin wurde kontinuierlich in 28-Tage Zyklen bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression, einer intolerablen Toxizität oder bis zum Entzug der Einverständniserklärung verabreicht.

Die Differenzierung der Diagnose erfolgte anhand der WHO-Kriterien nach Valent et al. (2007). Bei Patienten mit einer assoziierten hämatologischen Neoplasie durfte die Erkrankung nicht lebensbedrohlich sein. Bei Patienten mit einer aggressiven systemischen Mastozytose oder einer Mastzelleukämie musste mindestens ein messbares C-Finding (Organbeeinträchtigung/Symptomatik) gemäß den Kriterien von Valent et al. (2003) und Cheson et al. (2000 bzw. 2006) vorhanden sein.

Allen 116 Patienten wurde eine Studienbehandlung zugewiesen (Full analysis set (FAS)). Mit Amendment 2 des Studienprotokolls wurde eine separate Patientenpopulation zur Auswertung der Wirksamkeit definiert (N = 89, primary efficacy population (PEP)). Dies wurde damit begründet, dass durch die Komplexität der Diagnosestellung einer aggressiven systemischen Mastozytose etwa 36 % der in Phase I eingeschlossenen Patienten nicht zur Auswertung des primären Endpunktes (Therapieansprechen) geeignet waren. Es wurde zudem ein Study Steering Committee eingeführt, welches eine zentrale Beurteilung der diagnostischen Kriterien für eine ASM, SM-AHN oder eine MCL und des Therapieansprechens vornahm.

Die derzeit noch laufende Studie wird an 29 Studienzentren in Australien, Europa und Amerika durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen Januar 2009 und Dezember 2012. Die vorgelegten Ergebnisse beziehen sich auf eine Interimsanalyse der Studienergebnisse vom 1. Dezember 2014. Das Studienende ist auf einen Zeitraum von fünf Jahren nach der letzten Behandlung des ersten Patienten oder wenn alle Patienten die Studie abgebrochen haben, festgelegt.

Studie CPKC412A2213

Bei der supportiven Studie CPKC412A2213 handelt es sich um eine Prüfarzt-initiierte Studie, in die 26 Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL eingeschlossen wurden. Die Studie bestand aus zwei Phasen. In Phase I wurden 10 Patienten rekrutiert. Nachdem mindestens einer der ersten 10 Patienten ein Therapieansprechen zeigte, wurden weitere 15 Patienten in Phase II

eingeschlossen. Midostaurin wurde kontinuierlich in 28-Tage Zyklen bis zu 12 Zyklen verabreicht. Im Anschluss an die 12 Zyklen bestand für die Patienten im Rahmen eines Extensionsprotokolls die Möglichkeit weiter mit Midostaurin behandelt zu werden. Das Fehlen eines Ansprechens des Patienten am Ende des zweiten Zyklus führte zum Abbruch der Studienbehandlung. In der supportiven Studie CPKC412A2213 wurde kein Study Steering Committee etabliert, sodass der primäre Endpunkt, das Therapieansprechen, ausschließlich durch den Prüfarzt bewertet wurde.

Die Studie CPKC412A2213 startete im Juni 2005 und ist noch laufend. Die Ergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung beziehen sich auf den Datenschnitt vom 3. Dezember 2012. Zu diesem Zeitpunkt wurden im Rahmen der Studie noch sieben Patienten mit Midostaurin weiterbehandelt.

Die Patienten in den Studien waren im Median 63 bzw. 64,5 Jahre alt. In der Studie CPKC412D2201 hatten ca. 66 % der Patienten einen ECOG Performance Status von 0 bis 1. Im Gegensatz dazu wiesen in der Studie CPKC412A2213 ca. 46 % der Patienten einen ECOG Performance Status von 0 bis 1 auf. Eine aggressive systemische Mastozytose war bei 13,8 % bzw. 11,5 % der Patienten vorhanden. 18,1 % bzw. 23,1 % der Patienten hatten eine Mastzelleukämie. Die meisten Patienten wurden mit einer systemischen Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) diagnostiziert (62,9 % bzw. 65,4 %). Die assoziierte hämatologische Neoplasie war am häufigsten eine chronische myelomonozytäre Leukämie (25 % bzw. 57,7 %). Bei 84,5 % bzw. 69,2 % der eingeschlossenen Patienten war eine KIT-Mutation vorhanden, wobei die meisten eine D816V-Mutation aufwiesen. In der Studie CPKC412D2201 hatte über die Hälfte der Patienten keine frühere antineoplastische Therapie erhalten, wogegen in der supportiven Studie 69,2 % vorbehandelt waren.

Da es sich bei den vorliegenden Studien zu Midostaurin um offene und nicht-randomisierte Phase II-Studien handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential für alle Endpunkte ausgegangen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Gesamtüberleben einen indirekten historischen Vergleich vor. Die historischen Daten stammen aus einem Patientenregister für seltene myeloproliferative Erkrankungen, welches am Universitätsklinikum Heidelberg angesiedelt ist. Das Register enthält insgesamt 48 Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL von denen 46 Patienten für den indirekten Vergleich herangezogen wurden. Es ist nicht ersichtlich auf Basis welcher Kriterien die Patienten aus den einarmigen Studien und dem Register für den indirekten Vergleich ausgewählt wurde. Demnach bleibt unklar inwieweit die Patienten aus dem Register repräsentativ für das vorliegende Anwendungsgebiet sind oder ob Verzerrungen aufgrund von Selektionseffekten vorliegen. Für die historische Kontrollgruppe fehlen relevante Informationen beispielsweise zu Vortherapien, Komorbiditäten und Begleitmedikation, sodass die Vergleichbarkeit der herangezogenen Patientengruppen unklar ist. Aufgrund der fehlenden Informationen zu wichtigen Patienten- und Krankheitscharakteristika erfolgte keine Adjustierung für relevante Faktoren zwischen den gepoolten Daten der beiden einarmigen Studien und der historischen Kontrollkohorte, sodass von einer Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden kann. Dies spiegelt sich auch in der Bewertung der EMA wider, welche den historischen Vergleich aufgrund methodischer Limitationen und einer Verzerrung zugunsten von Midostaurin als nicht geeignet ansieht, um valide Aussagen zur Wirksamkeit von Midostaurin abzuleiten (EPAR, Februar 2018). Da zudem das Ausmaß des beobachteten Effektes nicht in einer Größenordnung liegt, bei der ausgeschlossen werden kann, dass der Effekt allein auf systematischer Verzerrung beruht, stellt der vorgelegte indirekte Vergleich keine

aussagekräftige Datengrundlage für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Midostaurin dar.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Midostaurin wie folgt bewertet:

Für Midostaurin als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in beiden Studien definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. In der Studie CPKC412D2201 lag die mediane Nachbeobachtungsdauer bei 43 Monaten, wogegen in der supportiven Studie CPKC412A2213 im Median für 73 Monate nachbeobachtet wurde.

In der Studie CPKC412D2201 betrug das mediane Überleben der „Full analysis Set (FAS)“-Population 28,7 Monate und der „primary efficacy (PEP)“-Population 26,8 Monate. In der Studie CPKC412A2213 lag das mediane Überleben bei 40 Monaten.

Basierend auf den Daten der PEP-Population der Studie CPKC412D2201 für die einzelnen Subtypen der Erkrankung lag das mediane Überleben für Patienten mit ASM bei 51,1 Monaten. Patienten mit einer SM-AHN überlebten im Median 20,7 Monate und Patienten mit einer MCL 9,4 Monate.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben (PFS) war in beiden Studien definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten bestätigten Progression oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

In der Studie CPKC412D2201 betrug das mediane PFS 17 Monate und in der Studie CPKC412A2213 38,6 Monate. In der Studie CPKC412D2201 war für Patienten mit einer ASM der Median des PFS zum Zeitpunkt des Datenschnittes nicht erreicht. Patienten mit einer SM-AHN zeigten im Median ein PFS von 11 Monaten und Patienten mit der Diagnose einer MCL ein medianes PFS von 11,3 Monaten.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Es bleibt unklar auf Basis welcher Kriterien die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Mediatorbedingte Symptome

Patienten mit einer ASM, SM-AHN oder MCL weisen aufgrund der durch die neoplastischen Mastzellen ausgeschütteten Mediatoren eine Vielzahl von Symptomen auf.

Die Erfassung der mediatorbedingten Symptome erfolgte ausschließlich in der Studie CPKC412D2201 und wurde erst mit Amendment 2 des Studienprotokolls eingeführt. Entsprechend liegen nicht für alle Patienten Daten zur Baseline vor und die Auswertung erfolgte ausschließlich für die PEP-Population. Es wurden insgesamt 15 Symptome in Anlehnung an die Kriterien von Valent et al. (2007) berücksichtigt. Im Rahmen der Analyse wurden keine Imputationsmethoden für fehlende Werte herangezogen, sodass Patienten, welche eine Visite versäumt oder die Therapie abgebrochen haben, unberücksichtigt bleiben. Daher kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Am häufigsten traten zur Baseline mit $\geq 30\%$ die Symptome Aszites, Diarrhö, Bauchschmerzen bzw. -krämpfe, Urtikaria pigmentosa und Übelkeit auf. Nach 12 Zyklen verringerte sich die Häufigkeit von Aszites, Urtikaria pigmentosa, Diarrhö, Bauchkrämpfen, Hitzewallungen, neurologischen Symptomen und schweren Osteopenien/Osteoporosen um mehr als 5%. Im Vergleich zur Häufigkeit nach 12 Zyklen zeigten diese Symptome mit Ausnahme der Aszites und der Hitzewallungen allerdings einen erneuten Anstieg der Inzidenz um mehr als 5% bei der Auswertung von Baseline bis Zyklus 24. Die klinische Relevanz der Symptomreduktion bei der Auswertung von Baseline bis Zyklus 12 bleibt daher unklar.

Dagegen konnte für die Symptome Übelkeit und Pruritus sowohl nach 12 als auch nach 24 Zyklen ein Anstieg um mehr als 5% festgestellt werden.

Da für die mediatorbedingten Symptome nur für einen geringen Teil der Patienten Daten über einen Zeitraum von 12 bzw. 24 Zyklen vorliegen und aufgrund der potentiellen Verzerrung der Daten können keine validen Aussagen zum Verlauf getroffen werden.

Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS)

Der Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS) ist ein Fragebogen, welcher 32 physische und psychische Symptome und die dadurch bedingte Belastung für den Patienten in der vergangenen Woche erfasst. Er besteht aus den Subskalen MSAS-PSYCH (psychische Symptome), MSAS-PHYS (physische Symptome) und MSAS-Global Distress Index (GDI, Gesamtbelastung durch die Symptome). Der Gesamt-MSAS-Score ist der Durchschnitt der Symptom-Scores aller 32 Symptome, wobei ein höherer Wert eine höhere Symptombelastung anzeigt.

Der MSAS wurde nur in der Studie CPKC412D2201 erhoben. Die Auswertung wurde sowohl für die FAS- als auch die PEP-Population deskriptiv anhand der Veränderung im Vergleich zur Baseline durchgeführt. Im Rahmen der Analyse wurden keine Imputationsmethoden für fehlende Werte herangezogen, sodass Patienten, welche den Fragebogen nicht ausgefüllt oder die Therapie abgebrochen haben, unberücksichtigt bleiben. Daher kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

In der FAS-Population und in der PEP-Population ist eine geringfügige Veränderung gegenüber Baseline sowohl nach 6 als auch nach 12 Zyklen im Mittel um -0,4 Punkte (Standardabweichung 0,6) vorhanden. Auch in den Subskalen des MSAS-Fragebogens zeigte sich in beiden ausgewerteten Populationen eine mittlere Veränderung um -0,4 bzw. -0,5 Punkte im Vergleich zur Baseline.

Aufgrund der fehlenden klinischen Relevanzschwellen für die einzelnen Skalen und aufgrund der potentiellen Verzerrung der Daten sind anhand der Ergebnisse des MSAS keine validen Aussagen möglich.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde nur in der Studie CPKC412D2201 dokumentiert. Die Erfassung erfolgte mit dem SF-12-Fragebogen deskriptiv anhand der Veränderung gegenüber Baseline. Der SF-12 Fragebogen besteht aus einer physischen Domäne (PCS) und einer psychischen Domäne (MCS), wobei höhere Summenwerte einen besseren Gesundheitszustand kennzeichnen. Es wurde sowohl die FAS- als auch die PEP-Population für die Auswertung herangezogen. Allerdings lagen die Rücklaufquoten für alle Messzeitpunkte außer zur Baseline bei unter 70 %. Zudem wurden im Rahmen der Analyse keine Imputationsmethoden für fehlende Werte herangezogen, sodass Patienten, welche den Fragebogen nicht ausgefüllt oder die Therapie abgebrochen haben, unberücksichtigt bleiben. Daher kann eine hohe Verzerrung der Ergebnisse angenommen werden.

Die Patienten in der Studie hatten eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität zur Baseline mit einem mittleren Wert von unter 50. Die mittlere Veränderung von Baseline zu Zyklus 6 bei der Auswertung der FAS-Population lag für den PCS bei 6,6 Punkten und für den MCS bei 4,9 Punkten. Bei der Auswertung der PEP-Population betrug die Veränderung von Baseline zu Zyklus 6 für den PCS 6,4 Punkte und den MCS 4,7 Punkte.

Im Vergleich zu der Auswertung nach 6 Zyklen zeigt sich für die FAS-Population sowohl für den PCS als auch den MCS eine Verschlechterung der mittleren Veränderung bei der Auswertung von Baseline bis Zyklus 12 (PCS = 5,7 Punkte; MCS = 4,5 Punkte). Dieser Effekt ist auch für die MCS der PEP-Population ersichtlich (3,6 Punkte).

Da für den PCS als auch den MCS keine klinische Relevanzschwelle bekannt ist und aufgrund der potentiellen Verzerrung der Daten, können basierend auf den Ergebnissen zum SF-12 keine validen Aussagen getroffen werden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) waren bei nahezu allen Studienteilnehmern unter der Behandlung mit Midostaurin mindestens einmal vorhanden.

UE mit CTCAE-Grad 3 – 4 traten bei 88,8 % (CPKC412D2201) bzw. 61,5 % (CPKC412A2213) der Patienten auf. Schwerwiegende UE waren bei 73,3 % (CPKC412D2201) bzw. 46,2 % (CPKC412A2213) der Patienten vorhanden. In der Studie CPKC412D2201 mussten 25,9 % der Patienten die Studie aufgrund von UE abbrechen im Gegensatz zu 15,4 % in der CPKC412A2213-Studie.

In der Studie CPKC412D2201 gehörten die häufigsten UE mit einer Häufigkeit von über 30 % zu den Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und zu den allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. In der Studie CPKC412A2213 waren zudem Erkrankungen des Nervensystems mit einer Inzidenz von über 30 % vorhanden. In den meisten Fällen handelte es sich nicht um schwere UE.

Schwere UE mit CTCAE-Grad 3 – 4 und einer Inzidenz von größer 10 % waren in der Studie CPKC412D2201 Blutbildveränderungen (Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie). In der Studie CPKC412A2213 wurde bei den Patienten statt einer Neutropenie eine Hyperglykämie mit einer Inzidenz > 10 % und CTCAE-Grad 3 – 4 festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Midostaurin für die Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) liegen aus der pivotalen Zulassungsstudie CPKC412D2201 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Zudem sind aus der supportiven Zulassungsstudie CPKC412A2213 Daten zur Mortalität und zu Nebenwirkungen vorhanden.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sind keine vergleichenden Aussagen zu den Therapieeffekten von Midostaurin möglich. Die klinische Relevanz der Ergebnisse zu den mediatorbedingten Symptomen von Baseline zu Zyklus 12 bleibt unter Berücksichtigung der potentiellen Verzerrung der Ergebnisse, der fehlenden Daten für einen großen Teil der Patienten und des Anstiegs der Häufigkeit für zahlreiche Symptome zu Zyklus 24 unklar. Darüber hinaus können auch für die Auswertung der Fragebögen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Baseline aufgrund der nur geringen Veränderungen, der potentiellen Verzerrung der Daten und fehlender klinischer Relevanzschwellen keine validen Aussagen getroffen werden.

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, die eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zulässt.

Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Midostaurin aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der 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. Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten sind jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

Unsicherheiten sind unter anderem dadurch vorhanden, dass die Anteilswerte der Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose, systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologische Neoplasie (SM-AHN) und Mastzelleukämie auf einer Grundgesamtheit beruhen, die neben Patienten mit systemischer Mastozytose auch Patienten mit der kutanen Form der Urtikaria pigmentosa umfasst.

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: 20. Februar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004095/WC500237581.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Midostaurin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose, systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie und Mastzelleukämie erfahrene 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: 1. März 2018).

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Midostaurin	Kontinuierlich 2 x täglich	Kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Midostaurin	100 mg	200 mg	8 x 25 mg	365	2.920 WKA
WKA: Weichkapseln					

Kosten:

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Midostaurin	21.569,84 € (4 x 28 WKA, 25 mg)	20.339,48 € [1,77 € ² ; 1.228,59 € ³]
WKA: Weichkapseln		

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2018

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 entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten 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.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

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

Am 11. Oktober 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Midostaurin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Februar 2018 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.

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 20. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	13. Februar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	19. Februar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	27. Februar 2018 13. März 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. März 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. April 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. März 2018 (BAnz AT 16.04.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Midostaurin in der Fassung des Beschlusses vom 5. April 2018 zu dem Anwendungsgebiet „angewendet bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Midostaurin

Beschluss vom: 5. April 2018

In Kraft getreten am: 5. April 2018

BAnz AT 24.04.2018 B2

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

Rydapt® wird angewendet:

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

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

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

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

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

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

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

ca. 20 – 200 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rydapt® (Wirkstoff: Midostaurin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Februar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004095/WC500237581.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Midostaurin	530.279,30 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. April 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Midostaurin (aggressive systemische Mastozytose)

Vom 5. April 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. März 2018 (BANz AT 16.04.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Midostaurin in der Fassung des Beschlusses vom 5. April 2018 zu dem Anwendungsgebiet „angewendet bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Midostaurin

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

Rydapt® wird angewendet:

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Midostaurin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 1411/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar



Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

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

Endpunkt	Studie CPKC412D2201 (pivotal)				Studie CPKC412A2213 (supportiv)	
	Midostaurin FAS-Population ^a		Midostaurin PEP-Population ^b		Midostaurin FAS-Population ^a	
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität	116	28,7 [20,3; 38,0] 67 (57,8)	89	26,8 [17,6; 34,7] 54 (60,7)	26	40 [19,2; n.b.] 11 (42,3)

Morbidity

Progressionsfreies Überleben^c

	116	17,0 [10,2; 24,8] 45 (38,8)	89	17,0 [10,2; 24,8] 45 (50,6)	26	38,6 [11,3; n.b.] 8 (30,8)
--	-----	-----------------------------------	----	-----------------------------------	----	----------------------------------

Endpunkt	Studie CPKC412D2201 (pivotal)				Studie CPKC412A2213 (supportiv)	
	Midostaurin FAS-Population ^a (N = 116)		Midostaurin PEP-Population ^b (N = 89)		Midostaurin FAS-Population ^a (N = 26)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Morbidity						

Morbidity

Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS, Gesamt) – Veränderung gegenüber Baseline

Nach 6 Zyklen ^d	70	-0,4 (0,6)	53	-0,4 (0,6)	Nicht erhoben
Nach 12 Zyklen ^d	56	-0,4 (0,5)	41	-0,4 (0,5)	

Endpunkt	Studie CPKC412D2201 (pivotal)						Studie CPKC412A2213 (supportiv)	
	Midostaurin PEP-Population ^{b, e} (N = 116)						Midostaurin FAS-Population ^a (N = 26)	
	Baseline		Nach 12 Zyklen		Nach 24 Zyklen		N	Patienten mit Ereignis n (%)
	N ^f	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^f	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^f	Patienten mit Ereignis n (%)		
Morbidity								

Morbidity

Mediatorbedingte Symptome^g

Aszites	53	21 (39,6)	31	3 (9,7)	24	3 (12,5)	Nicht erhoben
Diarrhö	53	19 (35,8)	31	8 (25,8)	24	10 (41,7)	
Bauchschmerzen/-krämpfe	53	18 (34,0)	31	3 (9,7)	24	5 (20,8)	
Urtikaria pigmentosa	53	18 (34,0)	31	6 (19,4)	24	7 (29,2)	
Übelkeit	53	16 (30,2)	31	17 (54,8)	24	12 (50)	
Schmerzen im Bewegungsapparat	53	12 (22,6)	31	7 (22,6)	24	9 (37,5)	
Erbrechen	53	12 (22,6)	31	8 (25,8)	24	6 (25)	
Hitzewallungen	53	12 (22,6)	31	5 (16,1)	24	4 (16,7)	
Neurologische Symptome	53	10 (18,9)	31	2 (6,5)	24	5 (20,8)	
Pruritus/Quaddelbildung	53	9 (17,0)	31	7 (22,6)	24	8 (33,3)	

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



Endpunkt	Studie CPKC412D2201 (pivotal)						Studie CPKC412A2213 (supportiv)	
	Midostaurin PEP-Population ^{b, e} (N = 116)						Midostaurin FAS-Population ^a (N = 26)	
	Baseline		Nach 12 Zyklen		Nach 24 Zyklen		N	Patienten mit Ereignis n (%)
N ^f	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^f	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^f	Patienten mit Ereignis n (%)			
Schwere Osteopenie/ Osteoporose	53	8 (15,1)	31	2 (6,5)	24	4 (16,7)		
Psychiatrische/psychologische Symptome	53	7 (13,2)	31	4 (12,9)	24	6 (25)		
Schmerzen	53	6 (11,3)	31	3 (9,7)	24	3 (12,5)		
Peptische Ulzera mit und ohne Blutungen	53	4 (7,5)	31	1 (3,2)	24	2 (8,3)		
Episodische Anaphylaxie/ (Beinahe-) Ohnmacht mit Hitze wallungen und Tachykardie	53	4 (7,5)	31	1 (3,2)	24	3 (12,5)		

Endpunkt	Studie CPKC412D2201 (pivotal)				Studie CPKC412A2213 (supportiv)	
	Midostaurin FAS-Population ^a (N = 116)		Midostaurin PEP-Population ^b (N = 89)		Midostaurin FAS-Population ^a (N = 26)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-12 – Veränderung gegenüber Baseline

Physical Component Summary (PCS)					Nicht erhoben
Nach 6 Zyklen ^d	69	6,6 (9,5)	52	6,4 (10,4)	
Nach 12 Zyklen ^d	54	5,7 (11)	39	6,7 (12,1)	
Mental Component Summary (MCS)					
Nach 6 Zyklen ^d	69	4,9 (9,6)	52	4,7 (9,5)	
Nach 12 Zyklen ^d	54	4,5 (9,0)	39	3,6 (9,6)	

Endpunkt	Studie CPKC412D2201 (pivotal)		Studie CPKC412A2213 (supportiv)	
	Midostaurin Safety-Population		Midostaurin Safety-Population	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse				
UE	116	116 (100)	26	26 (100)
UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	116	103 (88,8)	26	16 (61,5)
Schwerwiegende UE (SUE)	116	85 (73,3)	26	12 (46,2)
UE, die zum Studienabbruch führten	116	30 (25,9)	26	4 (15,4)

- a Alle Patienten, denen eine Studienbehandlung zugewiesen wurde.
- b Alle Patienten der FAS-Population, die die diagnostischen Kriterien für ASM oder MCL erfüllen und mindestens ein messbares C-Finding und/oder transfusionsabhängige Anämie bestätigt durch das SSC aufweisen.
- c Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
- d ein Zyklus entspricht 28 Tage.
- e Daten für die FAS-Population liegen nicht vor.
- f Anzahl der Patienten mit mindestens einem Wert.
- g Die Erfassung der mediatorbedingten Symptome wurde erst mit Amendment 2 eingeführt. Angaben zu Studienbeginn liegen daher nur für einen Teil der Studienpopulation vor.

ASM: aggressive systemische Mastozytose, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, FAS: Full analysis set, KI: Konfidenzintervall, MCL: Mastzelleukämie, MCS: Mental Component Summary, MSAS: Memorial Symptom Assessment Scale, MW: Mittelwert, PCS: Physical Component Summary, PEP: Primary efficacy population, SD: Standardabweichung, SF-12: 12-Item Short Form Health Survey, SSC: Study Steering Committee, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse



2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 20 bis 200 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rydapt® (Wirkstoff: Midostaurin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Februar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004095/WC500237581.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Midostaurin	530 279,30 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. März 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. April 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Midostaurin zur Behandlung der Mastozytose ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. Oktober 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Midostaurin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

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

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 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 Patienten-gruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.1.4 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

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Midostaurin](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Midostaurin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Midostaurin
- **Handelsname:** Rydapt®
- **Therapeutisches Gebiet:** akute myeloische Leukämie; Mastrozytose (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.01.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.02.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-319)

- **Modul 1 (209,2 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2144/2017-10-06_Modul1_Midostaurin.pdf)
- **Modul 2 (151,3 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2145/2017-10-06_Modul2_Midostaurin.pdf)
- **Modul 3A (520,4 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2147/2017-10-06_Modul3A_Midostaurin.pdf)
- **Modul 3B (339,5 kB, PDF)**

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/320/>

15.01.2018

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2149/2017-10-06_Modul3B_Midostaurin.pdf)

- **Modul 4A (2,0 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2150/2017-10-06_Modul4A_Midostaurin.pdf)
- **Modul 4B (1,2 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2152/2017-10-06_Modul4B_Midostaurin.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.01.2018 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung G-BA Teil A (1,4 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2154/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA-Teil-A_Midostaurin-D-319.pdf)
- **Nutzenbewertung G-BA Teil B (1,7 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2156/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA-Teil-B_Midostaurin-D-319.pdf)
- **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG (193,0 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2157/2017-10-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Midostaurin-D-319.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.02.2018
- Mündliche Anhörung: 19.02.2018
Bitte melden Sie sich bis zum 12.02.2018 per E-Mail
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)**
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

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 Ärztgesellschaften 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 **05.02.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Midostaurin%20-%202017-10-15-D-319) mit Betreffzeile **Stellungnahme - Midostaurin - 2017-10-15-D-319**). 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 wird am 19.02.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 12.02.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 19.02.2018 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 13.02.2018

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**
-

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	05.02.2018

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
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Reiter, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	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 DGHO

Datum	5. Februar 2018
Stellungnahme zu	Midostaurin
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>B Fortgeschrittene systemische Mastozytose</p> <p>B1. Zusammenfassung</p> <p>Dies ist die zweite frühe Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels zur Therapie der neudiagnostizierten akuten myeloiden Leukämie (AML) und die erste frühe Nutzenbewertung für ein Arzneimittel für die fortgeschrittene systemische Mastozytose. Midostaurin (Rydapt®) ist ein Multikinase-Inhibitor. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status in beiden Indikationen selbst den Bericht erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und Vorschläge des pharmazeutischen Unternehmers zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Midostaurin</p> <table border="1" data-bbox="152 986 1084 1364"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Akute Myeloische Leukämie</td> <td>-</td> <td>erheblich</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Systemische Mastozytose</td> <td>-</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppe	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Akute Myeloische Leukämie	-	erheblich	-	-	-	Systemische Mastozytose	-	nicht quantifizierbar	-	-	-				
Subgruppe			ZVT	pU		G-BA																				
	Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																					
Akute Myeloische Leukämie	-	erheblich	-	-	-																					
Systemische Mastozytose	-	nicht quantifizierbar	-	-	-																					

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <p>B Fortgeschrittene Systemische Mastozytose (SM)</p> <p>Die systemische Mastozytose ist eine seltene hämatologische Erkrankung. Die Patienten mit fortgeschrittener SM leiden unter belastenden Symptomen. Eine Standardtherapie gibt es bisher nicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung von Midostaurin bei der fortgeschrittenen SM sind zwei nicht-randomisierte Phase-II-Studien (CPKC412D2201 und CPKC412A2213) mit 26 bzw. 116 Patienten. • Midostaurin führt als Monotherapie zu Ansprechraten von etwa 60% und bei etwa 50% der Patienten zur Rückbildung belastender Symptome. • Die progressionsfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit sind im Vergleich mit historischen Kontrollen verlängert. <p>Midostaurin ist das derzeit erste und einzige Arzneimittel, für das Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit fortgeschrittener SM in zwei prospektiven Phase-II-Studien (D2201/A2213) untersucht worden ist. Mit der Zulassung ist Midostaurin zu einem essentiellen Pfeiler für die Therapie der fortgeschrittenen SM geworden.</p>	
<p>B2. Einleitung</p> <p>Die SM ist eine seltene Erkrankung, die durch eine Vermehrung und Akkumulation von klonalen Mastzellen in einem oder mehreren Organsystemen entsteht. Am häufigsten sind Haut und Knochenmark, in</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fortgeschrittenen Stadien auch Leber, Milz oder Lymphknoten betroffen. Die Inzidenz liegt bei 4-5 Neuerkrankungen pro 1.000.000 Einwohnern pro Jahr [12], es ist jedoch eine Dunkelziffer nicht adäquat diagnostizierter Patienten anzunehmen. Die Diagnose der SM wird gestellt durch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarkhistologie, -immunhistochemie und Aspirationszytologie • Nachweis der KIT D816V-Mutation; in bis zu 10 % der Fälle liegt keine KIT D816V-Mutation vor; hier können andere Mutationen in Kodon 816 (KIT D816H und KIT D816Y) vorliegen. • erhöhte Serum-Tryptase (Normwert <11,4 µg/l) <p>Der klinische Verlauf ist interindividuell sehr unterschiedlich. Das Spektrum reicht von indolenten Verläufen (indolente SM, ISM) mit annähernd normaler Lebenserwartung bis zu aggressiven Krankheitsbildern mit schlechter Prognose (medianes Überleben <3-4 Jahre). Zu den prognostisch ungünstigen Subtypen der fortgeschrittenen SM gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) • Aggressive SM (ASM) • Mastzell-Leukämie (MCL) <p>Charakteristische krankheitsdefinierende Parameter der fortgeschrittenen SM sind z. B. Anämie, Thrombozytopenie, Milzvergrößerung, Aszites, Malabsorption, Gewichtsverlust, Osteolysen u.a.m. Im klinischen Alltag besteht daher ein enormer Druck für eine effektive Therapie. Zwingend erforderliche therapeutische Maßnahmen, z.B. mit Interferon-α oder Cladribin, sind durch die fehlende Zulassung dieser Medikamente erschwert, ihre Wirksamkeit ist lediglich durch retrospektive Fallserien und nicht-randomisierte Studien an</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kleinen und inhomogenen Patientenkollektiven gezeigt worden.</p> <p>Vor über 10 Jahren wurde das Europäische Kompetenznetz für Mastozytose (ECNM) gegründet, welches sich zum Ziel gesetzt hat, das Bewusstsein um die Erkrankung zu stärken und Referenz- und Exzellenzzentren zu gründen, die bei Diagnosestellung und Therapiemanagement Hilfestellung leisten können. Im ECNM-Register sind bereits über 2500 Patienten eingeschlossen worden, allerdings die überwiegende Zahl der Patienten mit ISM. Die Registerdaten sind ein fundamentales Werkzeug für ein verbessertes Verständnis der SM. Das ECNM plant gegenwärtig europaweite IIT-Studien der Phasen-II, in Abhängigkeit von der Finanzierbarkeit auch Phase-III, zur Therapie der symptomatischen SM (starker Hautbefall, intestinale Beteiligung) mit Midostaurin und der fortgeschrittenen SM mit einer Kombination aus Midostaurin und Cladribin.</p> <p>Zur besseren Übersicht zur Situation in Deutschland erfolgt beispielhaft die Beschreibung eines in den letzten Jahren etablierten überregionalen Mastozytosezentrums an der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Universitätsmedizin Mannheim. Es wurde 2014 als Exzellenz- und Referenzzentrum für Diagnose und Therapie der SM durch das ECNM zertifiziert. In Mannheim werden gegenwärtig ca. 150 Patienten mit SM, davon ca. 80 Patienten mit fortgeschrittener SM in Kooperation mit niedergelassenen Kollegen und Krankenhäusern betreut. Für die 2009 initiierte D2201-Studie waren für 5 deutsche Zentren insgesamt 10 Patienten geplant, letztlich konnten allein in Mannheim als weltweit stärkstes Rekrutierungszentrum 21 der insgesamt 116 Patienten eingeschlossen werden. Nach Abschluss der beiden Phase-II Studien haben die entsprechenden Zentren die Möglichkeit der Teilnahme an einem Härtefallprogramm (Compassionate use Programm, CUP) der Firma Novartis in Anspruch genommen. Darin sind in Deutschland etwa 100 weitere Patienten (Mannheim, n=45) mit Midostaurin behandelt worden.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das seit mehreren Jahren in Mannheim etablierte „Deutsche Mastrozytoseregister“ umfasst aktuell die klinischen Daten von ca. 500 SM-Patienten, davon etwa 200 Patienten mit fortgeschrittener SM. Hierzu begleitend besteht eine Materialbank mit Blut- und Knochenmarksproben dieser Patienten, die erheblich zum Wissenszugewinn der klinischen und molekulargenetischen Zusammenhänge bei der SM geführt hat [5 – 8, 13]. So konnte gezeigt werden, dass sich neben der phänotypischen KIT D816V Mutation weitere somatische Mutationen, z.B. ASXL1, SRSF2, RUNX1 etc., bei der fortgeschrittenen SM finden, die den Phänotyp, klinischen Verlauf und das Ansprechen auf die zytoreduktive Therapien negativ beeinflussen können [5 – 8, 13]. Des Weiteren konnte ein klinisch/genetischer Score für die verschiedenen Subtypen der SM und die Bedeutung von verschiedenen klinischen und molekularen Parameter als Prädiktoren für ein Ansprechen auf Midostaurin und das Überleben identifiziert werden.</p>	
<p>B3. Stand des Wissens</p> <p>Die fortgeschrittene SM erfordert den Einsatz zytoreduktiver Therapien. Remissionen können mit Interferon-α und Cladribin erzielt werden. Die Ansprechraten bei der fortgeschrittenen SM liegen bei 30-50% [9, 10]. Ihr Einsatz wird durch die fehlende Zulassung dieser Medikamente erschwert, ihre Wirksamkeit ist lediglich durch retrospektive Fallserien und nicht-randomisierte Studien an kleinen und inhomogenen Patientenkollektiven gezeigt worden. Unter Umständen sind erweiterte Therapieoptionen unter Einschluss von Hochdosischemotherapie +/- allogener Stammzelltransplantation erforderlich.</p> <p>Midostaurin ist ein oraler Multikinase-Inhibitor, der auch mutiertes KIT-D816V hemmt. Es ist ein semisynthetisches Derivat von Staurosporin, einem Alkaloid aus <i>Streptomyces staurosporeus</i>. Daten der nicht-randomisierten</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
Zulassungsstudie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.						
Tabelle 1: Midostaurin bei der Systemischen Mastozytose						
Autor / Studie	Kontroll e	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴
Gotlib, 2016 [4] Dossier	-	Midostaurin	116	60 ⁵ 45,7	14,1 ⁶ 17,0	28,7 ⁶
DeAngelo, 2017 [2] Dossier		Midostaurin	26	69 73,1	38,6	40
<p>¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit in 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>						

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>B4. Dossier und Bewertung von Midostaurin</p> <p>B4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Da es keinen gültigen Standard auf der Basis randomisierter Studien gibt, wäre eine Vergleichstherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes sinnvoll.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Midostaurin nach § 35a SGB V.</p>
	<p>B4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung sind CPKC412D2201 und CPKC412A2213, zwei nicht-randomisierte Phase-II-Studien. Patienten in der internationalen Studie CPKC412D2201 wurden zwischen Januar 2009 und Juli 2012 rekrutiert, deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Patienten in CPKC412A2213 wurden seit 2005 in den USA rekrutiert. Die Daten beider Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [2, 4].</p>	

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>B4. 3. Endpunkte</p> <p>B4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller primärer Endpunkte bei Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastrozytose. Der Median liegt in den beiden Studien bei 28,7 bzw. 40 Monaten. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit ASM in der größeren Studie (D2201) ist noch nicht erreicht, das für SM-AHN liegt bei 20,7 Monaten und das für Patienten mit MCL bei 9,4 Monaten [4]. Diese Zeiten liegen mindestens im Bereich, wenn nicht über den Ergebnissen, früherer retrospektiver Studien mit Interferon-α oder Cladribin [1, 3, 11]. Patienten, die auf Midostaurin ansprechen, haben ein besseres Überleben als Patienten, die auf Midostaurin nicht ansprechen.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Midostaurin nach § 35a SGB V.</p>
	<p>B4. 3. 2. Morbidität</p> <p>B4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das mediane progressionsfreie Überleben liegt in der größeren Studie (D2201) für die fortgeschrittene SM bei 14 Monaten. Zwischen den einzelnen Subtypen zeigen sich auch hier, wie für das Gesamtüberleben, Unterschiede. Patienten mit ASM haben mit 28 Monaten eine höheres progressionsfreies Überleben als Patienten mit SM-AHN und MCL mit jeweils 11 Monaten. Auch diese Ergebnisse liegen mindestens im Bereich</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Es bleibt unklar auf Basis welcher Kriterien die Erhebung der Morbiditätskomponente</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	früherer retrospektiver Studien mit Interferon- α oder Cladribin [12].	"Krankheitsprogression" erfolgte. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
	<p>B4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsrate, definiert als Besserung von mindestens einem C-finding (modifizierte Responsekriterien nach Valent [14], Cheson-Kriterien für Transfusionen), war primärer Endpunkt der Phase-II Studie D2201. Die Nullhypothese liegt bei einer Ansprechrate von 30%. 60% der Patienten zeigen ein Ansprechen in den C-findings als Marker der fortgeschrittenen Erkrankung, z.B. Anämie, Thrombozytopenie, Splenomegalie, Aszites, Malabsorption, Gewichtsverlust etc., des Mastzellinfiltrationsgrades. Die Ansprechrate bei Patienten mit aggressiver SM liegt bei 75%, bei Patienten mit SM-AHN bei 58% und bei Patienten mit MCL bei 50%. Zusammengefasst zeigt bei allen Subtypen jeweils die Hälfte aller Patienten mit C-findings eine Rückbildung dieser SM-assoziierten Symptome.</p> <p>In Begleitstudien konnten zudem Parameter zur Vorhersagbarkeit eines Therapieansprechens anhand multivariater Modelle identifiziert werden, z.B. Reduktion der Milzgröße und der alkalischen Phosphatase [5] und</p>	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Midostaurin nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	molekulargenetische Parameter zur Prognoseabschätzung [6, 7, 13].	
	<p>B4. 3. 2. 3. Endpunkt Nebenwirkungen</p> <p>Die häufigsten Nebenwirkungen in der Studie D2201 waren hämatologisch. Es traten neue oder unter Therapie aggravierte 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%). Die häufigsten nicht-hämatologischen CTCAE Grad 3/4 Toxizitäten waren: Fatigue (9%) und Diarrhoe (8%). Sämtliche Nebenwirkungen waren unter den üblichen supportiven Maßnahmen gut beherrschbar.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Midostaurin nach § 35a SGB V.</p>
	<p>B4. 3. 2. 4. Endpunkt Lebensqualität</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie D2201 mittels des Fragebogens SF-12 erhoben. Eine mindestens 50%ige Verbesserung der physischen Symptome zeigten 18,9% der Patienten, allerdings waren die Rücklaufquoten der Fragebögen nicht hoch.</p> <p>Im Rahmen der Studie und des Härtefallprogramm (Compassionate use Programm, CUP) konnte festgestellt werden, dass ein relevanter Teil der Patienten unter Midostaurin keine kompletten Remissionen oder nur Teilremissionen erreichen konnte, jedoch einen erheblichen klinischen Benefit im Sinne einer deutlichen Verbesserung der Symptome (C-</p>	<p>Die Rücklaufquoten für alle Messzeitpunkte lagen außer zur Baseline bei unter 70 %. Zudem wurden im Rahmen der Analyse keine Imputationsmethoden für fehlende Werte herangezogen, sodass Patienten, welche den Fragebogen nicht ausgefüllt oder die Therapie abgebrochen haben, unberücksichtigt bleiben. Daher kann eine hohe Verzerrung der Ergebnisse angenommen werden.</p> <p>Da für den PCS als auch den MCS keine klinische Relevanzschwelle bekannt ist und aufgrund der potentiellen Verzerrung der Daten, können basierend auf den Ergebnissen zum</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	Findings) und damit vor allem der Lebensqualität erfahren haben.	SF-12 keine validen Aussagen getroffen werden
	<p>B5. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv, bedingt durch das Fehlen einer Kontrollpopulation.</p>	
	<p>B6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Der Multikinase-Inhibitor Midostaurin hat die Behandlungsmöglichkeiten der fortgeschrittenen SM bereits jetzt signifikant verbessert, insbesondere da es keine anderen, zugelassenen Therapiemodalitäten gibt. Midostaurin führt bei etwa 60% der Patienten zu einer wenigstens partiellen Remission, bei über 50% der Patienten zur Linderung von Symptomen. Der Nutzen der Midostaurintherapie zeigt sich auch als nachgeschaltete Therapieoption. Viele Patienten in der Studie und im Compassionate Use Programm hatten bereits eine Vortherapie mit einer zytoreduktiven Substanz erhalten und trotzdem noch klinische Remissionen erfahren.</p> <p>Kerneffekte sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Knochenmarkinfiltration • Reduktion bzw. Aufhebung einer Organinfiltration und -dysfunktion, z.B. Leber, Milz, Lymphknoten, Gastrointestinaltrakt, 	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>Haut</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung hämatologischer Parameter, z.B. Anämie, Thrombozytopenie, Monozytose, Eosinophilie • Reduktion der Serumtryptase • Verbesserung der Krankheits-assoziierten klinischen Symptome und der Lebensqualität <p>In einem retrospektiven Vergleich zwischen Patienten aus den beiden Midostaurinstudien A2213/D2201 und einer historischen Kontrollgruppe konnte eine signifikante Verlängerung des Überlebens für Midostaurin-behandelte Patienten gezeigt werden. Einzelne Patienten werden inzwischen ununterbrochen seit bis zu 8 Jahren behandelt. Auch nach mehrjähriger Behandlung wird mitunter ein kontinuierlicher Rückgang von erkrankungsassoziierten Parametern beobachtet.</p> <p>Die Verbesserung der Lebensqualität führte bei einigen Patienten sogar zu einer Wiedereingliederung in die Arbeitswelt, was ohne therapeutisches Ansprechen undenkbar wäre. Daher ist es auch verständlich, dass für viele Patienten die Verbesserungen von Symptomen und Lebensqualität mindestens genauso wichtig sind wie die Verbesserung klassischer Parameter des Ansprechens, wie z.B. die Verbesserung von Blutwerten. Die Mehrzahl der Patienten, welche in Deutschland im Rahmen der Studie/des Compassionate Use Programms behandelt wurden, hatten neben den C-Findings mannigfaltige klinische nicht eindeutig</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>kategorisierbare Beschwerden und Symptome, die sich im Laufe der Behandlung substantiell besserten, wenn nicht sogar komplett verschwanden. Diese Heterogenität des klinischen Ansprechens spiegelt die biologische und klinische Heterogenität der Erkrankung wider und ist in dieser Form bei anderen hämatologischen Neoplasien nur sehr selten zu finden. Die ermutigenden Ergebnisse im Hinblick auf die Lebensqualität haben auch dazu geführt, dass aktuell im Rahmen des ECNM eine neue Studie zur Wirksamkeit von Midostaurin bei stark symptomatischen Patienten mit indolenter SM und Hautbeteiligung geplant wird.</p> <p>Die ermutigenden Ergebnisse im Hinblick auf die Lebensqualität haben auch dazu geführt, dass aktuell im Rahmen des ECNM eine neue Studie zur Wirksamkeit von Midostaurin bei stark symptomatischen Patienten mit indolenter SM und Hautbeteiligung geplant wird.</p> <p>Mit der Zulassung von Midostaurin ist der Weg für Kombinationstherapien geebnet, z.B. Cladribin und Midostaurin, insbesondere bei Patienten, die eine hohe Krankheitslast haben und eine effektive Induktionstherapie benötigen, der sich eine Erhaltungstherapie mit Midostaurin anschließen könnte. Midostaurin wird auch einen hohen Stellenwert vor, während und nach einer allogenen Stammzelltransplantation haben. Nicht zuletzt durch die ermutigenden Ergebnisse und den daraus abgeleiteten Wissenszugewinn durch die beiden Phase-II-Studien und das Compassionate Use Programm CUP gibt es erfreulicherweise weitere Substanzen in klinischer Prüfung, die die Therapie, Ansprechraten und</p>	<p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sind keine vergleichenden Aussagen zu den Therapieeffekten von Midostaurin möglich. Die klinische Relevanz der Ergebnisse zu den mediatorbedingten Symptomen von Baseline zu Zyklus 12 bleibt unter Berücksichtigung der potentiellen Verzerrung der Ergebnisse, der fehlenden Daten für einen großen Teil der Patienten und des Anstiegs der Häufigkeit für zahlreiche Symptome zu Zyklus 24 unklar. Darüber hinaus können auch für die Auswertung der Fragebögen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>Überleben der Patienten hoffentlich unter Umständen weiter verbessern werden.</p> <p>Aktuell gibt es weitere KIT-Inhibitoren in klinischer Testung, z.B. Blu-285, erste Ergebnisse sind vielversprechend.</p>	<p>Lebensqualität im Vergleich zur Baseline aufgrund der nur geringen Veränderungen, der potentiellen Verzerrung der Daten und fehlender klinischer Relevanzschwellen keine validen Aussagen getroffen werden.</p>

Literaturverzeichnis

1. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H et al.: Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol* 166:521-528, 2014. DOI: [10.1111/bjh.12916](https://doi.org/10.1111/bjh.12916)
2. 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* Jul 24, 2017. DOI: [10.1038/leu.2017.234](https://doi.org/10.1038/leu.2017.234)
3. Georjin-Lavialle S, Lhermitte L, Dubreuil P et al.: Mast cell leukemia. *Blood* 121:1285-1295, 2013. DOI: [10.1182/blood-2012-07-442400](https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-442400)
4. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI et al.: Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* 374:2530-2541, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1513098](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513098)
5. Jawhar M, Schwaab J, Hausmann D et al.: Splenomegaly, elevated alkaline phosphatase and mutations in the SRSF2/ASXL1/RUNX1 gene panel are strong adverse prognostic markers in patients with systemic mastocytosis. *Leukemia* 30:2342-2350, 2016. DOI: [10.1038/leu.2016.190](https://doi.org/10.1038/leu.2016.190)
6. Jawhar M, Schwaab J, Naumann N et al.: Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *Blood* 130:137-145, 2017. DOI: [10.1182/blood-2017-01-764423](https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-764423)
7. 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* 30:136-143, 2016. DOI: [10.1038/leu.2015.284](https://doi.org/10.1038/leu.2015.284)
8. Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S et al.: Molecular profiling of myeloid progenitor cells in multi-mutated advanced systemic mastocytosis identifies KIT D816V as a distinct and late event. *Leukemia* 29:1115-1122, 2015. DOI: [10.1038/leu.2015.4](https://doi.org/10.1038/leu.2015.4)
9. Kluijn-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doornaal JJ et al.: Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 102:4270-4276, 2003. DOI: [10.1182/blood-2003-05-1699](https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1699)
10. 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* 84:790-794, 2009. DOI: [10.1002/ajh.21561](https://doi.org/10.1002/ajh.21561)
11. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL et al.: Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 113:5727-5736, 2009. DOI: [10.1182/blood-2009-02-205237](https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-205237)
12. Metzgeroth M, Schwaab J, Reiter A: Aktuelles zur systemischen Mastozytose. *Dtsch Med Wochenschr* 139, 1572-1575, 2014. DOI: [10.1055/s-0034-1370168](https://doi.org/10.1055/s-0034-1370168)
13. Schwaab J, Schnittger S, Sotlar K et al.: Comprehensive mutational profiling in advanced systemic mastocytosis. *Blood* 122:2460-2466, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-04-496448](https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-496448)
14. Valent P, Akin C, Sperr WR et al.: Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leuk Res* 27:635-641, 2003. PMID: [12681363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12681363/)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Midostaurin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 19. Februar 2018

von 11.07 Uhr bis 12.30Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH**:

Frau Dannemann
Herr Sadic

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Lewis
Frau Dr. Silies

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Frau Dr. Kleine-Voßbeck
Frau Yates

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Heyne
Frau Dr. Maurberger
Frau Mauser
Frau Dr. Schmidt

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Reiter
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer vom **Universitätsklinikum Ulm (UK Ulm)**:

Herr Prof. Dr. Döhner

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.07 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, noch einmal für diejenigen, die jetzt neu sind, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel G-BA. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren der frühen Nutzenbewertung für Midostaurin. Es geht um zwei Anwendungsgebiete, die wir meines Erachtens am besten trennen, weil wir ja auch auf der Basis von zwei Studien diskutieren. Das erste Anwendungsgebiet ist die Behandlung der akuten myeloischen Leukämie und das zweite Anwendungsgebiet die Behandlung der aggressiven systemischen Mastozytose.

Zum ersten Anwendungsgebiet haben Novartis Pharma GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, ferner Herr Professor Döhner, Universitätsklinikum Ulm, Celgene GmbH, Janssen-Cilag, Pfizer, Daiichi Sankyo und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Stellungnahmen abgegeben. Zum zweiten Anwendungsgebiet haben die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller eine Stellungnahme abgegeben.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für Novartis, also für den pharmazeutischen Unternehmer, müssten Herr Heyne, Frau Dr. Maurberger, Frau Mauser und Frau Dr. Schmidt da sein – sie sind da. Weiter müssten Herr Professor Wörmann und Herr Professor Reiter für die DGHO da sein – sie sind anwesend –, dann Herr Professor Döhner vom Universitätsklinikum Ulm – ja –, Frau Dannemann und Herr Sadic für Celgene – sie sind da –, Herr Dr. Lewis und Frau Dr. Silies für Daiichi – jawohl –, dann Frau Dr. Kleine-Voßbeck und Frau Yates für Janssen – ja –, und Herr Rasch und Herr Werner sind auch wieder beide da. – Ist noch jemand hier, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann will ich die üblichen geschäftsleitenden Hinweise geben: Wir führen Wortprotokoll. Bitte nennen Sie deshalb jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution, wenn Sie das Wort ergreifen.

Ich rufe zunächst das Anwendungsgebiet A auf, also die akute myeloische Leukämie. Hier müssten wir uns schwerpunktmäßig, nachdem der pharmazeutische Unternehmer einleitende Bemerkungen zur Dossierbewertung gemacht hat, über die Relevanz des Unterschiedes in der 5-Jahres-Überlebensrate unterhalten, insbesondere vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit weiterer Therapieoptionen. Weiter ist spannend, inwieweit sich die Ergebnisse der RATIFY-Studie auf Patienten älter als 60 Jahre übertragen lassen. Die EMA hat ja hier die Durchführung einer Studie mit älteren Patienten gefordert. Hierzu wird irgendwann im Jahre 2023 mit einem finalen Studienbericht gerechnet. – Das sind die beiden Punkte, die aus meiner Sicht hier wichtig wären; das soll natürlich nicht abschließend sein.

Anschließend würden wir uns dem Anwendungsgebiet B zuwenden. – Wer möchte für den pU zum Anwendungsgebiet A einführen? – Bitte schön, Frau Dr. Schmidt.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit einer Einleitung. Ich konzentriere mich jetzt, wie Herr Professor Hecken vorgeschlagen hat, auf das Anwendungsgebiet der akuten myeloischen Leukämie. Hierfür ist Midostaurin für die FLT3-mutierten Patienten zugelassen. Die akute

myeloische Leukämie ist eine seltene Erkrankung, die innerhalb von kurzer Zeit zum Tode führt. Das Therapieziel in der AML – dies müssen wir uns meines Erachtens immer wieder ins Bewusstsein rufen – ist der kurative Ansatz. Das Ziel ist, die Überlebensrate zu erhöhen und die Patienten zu heilen. Patienten, die nach drei Jahren kein Rezidiv haben, gelten als geheilt.

Seit 25 Jahren herrscht Stillstand in der Therapie der AML; die Hochdosis-Chemotherapie ist die Standard-Chemotherapie. Jetzt liegen uns mit der RATIFY-Studie in der AML Ergebnisse aus der größten randomisierten kontrollierten Studie dieser Indikation vor; sie sind unserer Auffassung nach einzigartig. In der RATIFY-Studie wurde die Midostaurin-Therapie zusammen mit der Hochdosis-Chemotherapie versus Hochdosis-Chemotherapie alleine verglichen; der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Hier zeigt sich ein erheblicher und signifikanter Vorteil von Midostaurin im Vergleich zur Standardtherapie. Durch die Gabe von Midostaurin sind im Vergleich zur Standardtherapie nach fünf Jahren mehr Patienten noch am Leben, und diese gelten als geheilt. Das Risiko zu versterben ist daher durch Midostaurin signifikant um 23 Prozent reduziert.

Wenn wir uns das Nebenwirkungsprofil anschauen, so ist dieses Profil im Allgemeinen mit der Standardtherapie vergleichbar. Wenn man sich insbesondere drei Kategorien anschaut, und zwar die unerwünschten Ereignisse Grad 3/4, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, so gibt es keinen signifikanten Unterschied in beiden Armen. Es gibt zwei Nebenwirkungen, die im Midostaurin-Arm einen Unterschied aufweisen: Das ist zum einen die katheterassoziierte Infektion und zum anderen die exfoliative Dermatitis. Aber in der Gesamtschau – das ist meines Erachtens auch besonders in der onkologischen Studie – zeigen sich hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils von Interventions-Arm und Vergleichs-Arm keine oder nur geringe Unterschiede.

Midostaurin ist somit als neuer Therapiestandard zur Behandlung der FLT3-mutierten AML zu bewerten. Es führt zu einer erheblichen Verbesserung des Gesamtüberlebens und ist dabei mit dem bisherigen Therapiestandard in Bezug auf die Verträglichkeit vergleichbar. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann schaue ich in die Runde. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage zu einem Punkt, den auch Professor Hecken in den einführenden Worten schon ansprach, nämlich zur Übertragbarkeit dieser doch guten und, was das mediane Überleben betrifft, formal sogar spektakulären Ergebnissen beim Gesamtüberleben auf ältere Patienten. In der Zulassungsstudie waren ja Patienten ab 60 Jahre ausgeschlossen, das mediane Alter lag bei 45 Jahren. Ich habe mir sagen lassen – vielleicht könnten Sie auch dazu noch etwas sagen –, zu dem Zeitpunkt, als die Studie geplant wurde, sei es noch eher üblich gewesen, ältere Patienten nicht so intensiv zu behandeln. Jetzt ist meine Frage: Die Dosierungen, die in der Studie verwendet wurden, waren jeweils an der Obergrenze der Zulassung, in der Induktionsphase mit 200 mg und in der Konsolidierungsphase mit 3 g pro Kubikmeter Körperoberfläche. Das ist ja eigentlich die Obergrenze der Dosierung für junge fitte Patienten, wenn ich das richtig verstanden habe.

Jetzt ist meine Frage: Wie sehen Sie vor diesem Hintergrund die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf ältere Patienten, zumindest auf diejenigen, die überhaupt für eine intensive

Induktionstherapie geeignet sind? Wie sehen Sie den dortigen Stellenwert auch vor dem Hintergrund der doch sehr viel schlechteren Prognose von älteren Patienten mit einer AML? Das unterscheidet sich ja erheblich beim 5-Jahres-Überleben von jüngeren, ich glaube, 3,3 bis 8 Prozent versus 50 Prozent. Dazu würde ich gerne etwas hören.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der erste Punkt ist wichtig bezüglich der Überlebenszeit. Wir reden hier wirklich über Heilung. Das ist anders als bei vielen anderen Verfahren. Hier kann man ein schönes Beispiel haben, dass die mediane Überlebenszeit vielleicht nicht der beste Parameter ist, weil nun gerade der Cut bei 50 war. Dass es so ist, passt uns sehr gut, sodass wir eben sagen: Neben dem Hazard Ratio ist hier auch die Überlebensrate relevant. Wir haben es jetzt öfter bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren diskutiert. Wir hätten es gern auch bei vielen anderen Erkrankungen, dass wir darüber so reden könnten.

Der inhaltlich wichtige Punkt ist: Auch bei dieser Entität glauben wir, dass ein Cut von 60 Jahren heute den Patienten nicht mehr gerecht wird. Zum einen ist es nicht mehr die adäquate Diskriminierung zwischen Jüngeren und Älteren, und zum anderen halten wir biologische Parameter für sehr viel relevanter als gerade das Kriterium 60 Jahre. Jetzt haben wir das Glück, dass Professor Döhner mit seiner Studiengruppe an der Studie für über 60-Jährige teilnimmt. – Hartmut, darf ich dir das geben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Döhner, bitte.

Herr Prof. Dr. Döhner (UK Ulm): Zum einen möchte ich bestätigen, was Herr Dr. Wörmann gesagt hat, dass wir uns in den letzten Jahren eigentlich zusehends von dieser Altersgrenze – jünger als 60, über 60 – verabschiedet haben und wir im Prinzip nur noch evaluieren, ob ein Patient für eine intensive Chemotherapie eligibel ist, intensiv sprich drei plus sieben, also Daunorubicin- und Cytarabin-basiert. Das ist meines Erachtens das entscheidende Kriterium, an dem wir uns heute orientieren.

Zur Datenlage: Wir haben nach der RATIFY-Studie eine akademische Studie innerhalb unserer Studiengruppe, der deutsch-österreichischen AMLSG, initiiert. Die Studie hat mittlerweile ihre Rekrutierung abgeschlossen – auch eine große Studie, 440 Patienten –, und im Unterschied zur RATIFY-Studie haben wir auch Patienten über 60 Jahre aufgenommen. Wir haben im Rahmen des Zulassungsprozesses gerade für das CHMP-Meeting bei der EMA eine sogenannte Propensity-Score-Waiting-Analyse durchgeführt. Das heißt, wir haben die Ergebnisse aus der laufenden Midostaurin-Studie mit Patienten über 60 Jahre – einer einarmigen Studie, wie ich hinzufügen muss – mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen. Die Hazard Ratio lag bei 0,49. Die Ergebnisse bei den älteren Patienten sind in unserer Analyse also noch eindrucksvoller, als es im Rahmen der RATIFY-Studie gezeigt wurde. Unsere Ergebnisse bestätigen: Bei den unter 60-Jährigen haben wir identische Ergebnisse zur RATIFY-Studie. Das sind meines Wissens die einzigen Daten, die derzeit zur Verfügung stehen; diese Daten haben wir bereits zweimal vorgestellt, und zwar beim letzten und vorletzten Kongress der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank erst einmal, dass Sie uns hier die neuen Ergebnisse vorstellen. Meine Frage bezog sich eigentlich etwas mehr auf die RATIFY-Studie. Sie haben

jetzt dargelegt, dass Sie sozusagen mit einem historischen Propensity-Score gematchten Vergleich in einer wissenschaftsgetriebenen Studie festgestellt haben, an der Sie beteiligt sind, dass ältere eher noch besser profitieren als jüngere. Aber meine Frage bezog sich, weil wir ja diese Studie hier heranziehen, eigentlich darauf, inwieweit die Ergebnisse dieser Studie übertragbar sind. Hier haben wir neben dem Ausschluss der älteren Patienten auch die Besonderheit, dass diese hohen Dosierungen, die an der Obergrenze waren, verwendet wurden. Das ist einfach noch einmal meine Frage; denn diesen Vorteil beim Gesamtüberleben sehen wir unter diesen hohen Dosierungen. Jetzt ist meine Frage, inwieweit sich die Ergebnisse übertragen lassen, auch vor dem Hintergrund, dass Sie, Herr Professor Döhner, selber in der Stellungnahme – wahrscheinlich, noch bevor die Ergebnisse vorlagen, wenn ich das richtig verstanden habe – geäußert haben, dass die Resultate bei älteren Patienten eher schlechter seien.

Herr Prof. Dr. Döhner (UK Ulm): Das ist sicherlich ein wichtiger Punkt, den Sie ansprechen; aber auch hier hat sich die Datenlage geändert: RATIFY wurde 2006/2007 designt, also vor über zehn Jahren. Konsensus ist heute in der wissenschaftlichen Community, dass wir nicht mehr diese hohen Dosen an Cytarabin verwenden; die genannte 3-g-Dosis ist heute nicht mehr Standard. Wir haben im letzten Jahr die Empfehlungen des europäischen Leukämienetzes, des European Leukemia-Net, aktualisiert, in „Blood“ 2017 publiziert. Hier haben wir die Dosis für das Cytarabin, also für das sogenannte höher dosierte Cytarabin, angepasst, weil verschiedene randomisierte Studien zeigten, dass es im Vergleich zur niedrigeren Dosis, der 1,5-g-Dosis, keinen Vorteil hat, wenn man die 3-g-Dosis einsetzt. Heutiger Standard in der Konsolidierung, auch bei jüngeren Patienten, ist nicht mehr die hohe 3-g-Dosis, sondern maximal eine 1,5-g-Dosis. Es ist auch durch pharmakologische Daten belegt, die eigentlich schon relativ alt sind, aus den 80er-/90er-Jahren stammen, dass man mit höheren Cytarabin-Dosen intrazellulär eigentlich keine weiteren Effekte mehr erzielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich würde gleich bei der Dosierung anschließen und hätte dann auch noch einmal eine Frage zum Alterskomplex. Es gibt ja die Analyse von Burnett et al., die herausgefunden hat, dass Patienten mit FLT3/ITD-mutierten AML-Subtypen besser auf Daunorubicin in der Dosierung von 90 mg pro Quadratmeter ansprechen. Da würde mich jetzt interessieren, wie Sie damit in der Versorgung umgehen. Also, wenn Sie einen Patienten jetzt ohne Midostaurin mit der klassischen 7 + 3-Induktion behandeln, verwenden Sie dann die 60 mg Daunorubicin, oder würden Sie mit 90 mg therapieren?

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

Herr Prof. Dr. Döhner (UK Ulm): Auch hier ist meines Erachtens weitgehender Konsens in der Community, dass wir bei der 60-mg-Dosierung bleiben. Wenn Sie die Studie von Burnett betrachten, müssen Sie zum Ersten betrachten: Wie ist die kumulative Anthracycline-Dosis? Sie war in der MRC-Studie anders. Zum Zweiten ist es eine retrospektive Subgruppenanalyse, die unseres Erachtens den Standard of Care nicht verändern sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe dann noch eine andere Frage zu dem Alterskomplex. Wir müssen, wenn wir die Daten aus der Studie mit Patienten, die im Median 45 Jahre alt waren, auf

diejenigen Patienten extrapolieren wollen, die älter als 60 Jahre waren, auch betrachten, dass sich die Biologie der AML verändert. Darauf sind Sie auch im Dossier eingegangen. Sie haben mit Verweis auf die Publikation von Papaemmanuil darauf hingewiesen, dass Patienten mit komplexen Karyotypen, die ja bei Patienten im höheren Alter häufiger vorkommen, relativ selten mit FLT3-Mutationen vergesellschaftet sind. Allerdings gibt es ja auch den relativ neuen Subtyp mit Mutationen in der Chromatin- und Splicing-Gruppe, der ebenfalls bei Patienten mit höherem chronologischem Alter häufiger auftritt. Dieser Subtyp ist ja relativ häufig oder zu 15 Prozent mit FLT3-Mutationen vergesellschaftet. Wie viele von diesen Patienten waren denn in der RATIFY-Studie? Haben Sie dazu Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Döhner, bitte.

Herr Prof. Dr. Döhner (UK Ulm): Wir führen diese Analysen gerade durch. Das ist Teil des Post-Marketing-Commitment. Seitens der FDA hat Novartis die Auflage bekommen, ein Targeted Sequencing der Proben durchzuführen. Das ist nicht ganz unaufwendig. Wir haben den Informed Consent, das Einverständnis, von 500 der 717 Patienten, und wir führen diese Analysen derzeit gerade in unserem Labor in Ulm durch. Das gestaltet sich insofern etwas schwierig, weil wir das Okay vom CTEP NCI bekommen mussten, um diese Analysen durchzuführen. Wir haben die amerikanischen Proben erst vor drei Wochen bekommen. Aber wir werden diese Daten generieren. Die Deadline für Novartis ist, glaube ich, Ende Mai. Bis dahin müssen wir diese Daten generiert haben; dann haben wir diese Daten auch zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Herr Wörmann, weil Sie sich gemeldet haben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das sind extrem spannende Fragen, die Sie stellen; aber es ist trotzdem hypothesengenerierend. Die Frage ist ja: Gibt es Patientengruppen, die auch von Midostaurin profitieren, außer denen, die hier mit der FLT3-Mutationen hineingenommen werden? Das ist meines Erachtens eine höchst spannende Frage. Wir haben ja nicht die Unterschiede, die wir zum Beispiel bei CML haben – 90 Prozent sprechen an, die anderen sprechen nicht an – oder bei Lungenkarzinom mit einer ganz klaren Treibermutation. Vielmehr ist es hier ein klarer Überlebensvorteil. Trotzdem ist es ein sehr viel bunteres Bild, was man an den Remissionsraten sieht. Deswegen ist meiner Meinung nach die Frage, was als Nächstes kommt, spannend; aber es würde auch die Antwort von Herrn Döhner auf die erste Frage wiederholen: Das wird den Standard hier nicht ändern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hätte noch eine Frage, speziell an die medizinischen Experten, die den Endpunkt Disease-free Survival betrifft. Sie haben ja zu Beginn noch einmal ganz klar ausgeführt, dass es sich bei der AML um eine potenzielle kurative Intention handelt; so steht es auch in den Leitlinien. Es ist also keine palliative Intention. In der Nutzenbewertung wurde das Disease-free Survival trotzdem nur ergänzend dargestellt, da es sich um Laborparameter handele. Nun ist meine Frage dazu: Hier handelt es sich ja per definitionem um eine maligne Erkrankung des blutbildenden Systems. Das ist ja nicht primär eine Erkrankung mit Organbefall, der sekundär auftreten kann; gut, das wird bei den Kriterien für einen Progress auch erfasst. Jetzt ist meine Frage: Behandelt man bei der AML erst dann,

wenn man sicht- oder spürbare Symptome hat, oder behandelt man bereits – ich möchte das einfach noch einmal bestätigt haben – in dem Moment, da man zum Beispiel über 5 Prozent Blasten im Knochenmark hat, zirkulierende Blasten im Blut oder auch extramedulläre Manifestationen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): AML gehört nun wirklich zu den Erkrankungen, die in der Regel symptomatisch sind, schrecklicherweise in der Regel schon innerhalb weniger Wochen. Es gibt wenige Patienten mit einer Vorerkrankung, also mit myelodysplastischem Syndrom, die in AML übergehen, sekundäre AMLs, bei denen man Patienten in der Überwachung hat, die dann eine volle AML haben. Aber hier sind es Patienten, die wirklich krank sind. Insofern passt das meines Erachtens nicht zu dem, was man sonst manchmal sieht, dass man nur nach Bild vorgeht.

Der Punkt mit Disease-free Survival ist für uns ein sehr kritischer. Der Punkt bei der AML ist, dass aufgrund der Therapie – intensive Chemotherapie – ein kleiner Teil von Patienten an Folgen der Therapie stirbt. Diese Rate ist in letzter Zeit kleiner geworden, weil die supportive Therapie besser geworden ist. Trotzdem haben wir therapiebedingte Todesfälle. Das überlappt sich mit der Krankheit, die zu schnell fortschreitet, bevor wir erreicht haben, dass die Therapie wirksam ist. Insofern ist es, um ein Medikament einzuschätzen, wichtig, dass wir nicht nur Overall Survival angucken, sondern auch diejenigen herausixen, die aus anderen Gründen versterben, um zu erfassen, ob wir wirklich über einen Effekt auf die Krankheit reden. Das ist krankheitsfreies Überleben, und deswegen ist das für uns ein kritischer Endpunkt.

Frau Dr. Müller: Sehen Sie eine Relevanz, obwohl wir ein Overall Survival zeigen könnten, auch für den Endpunkt Disease-free Survival explizit?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben das schrecklicherweise ja am meisten bei der allogenen Transplantation erfahren. Da haben wir gelernt: Bei allogener Transplantation kommt immer heraus, dass das krankheitsfreie Überleben besser ist; aber trotzdem war das Overall Survival in den ersten Studien nicht besser, weil Patienten an Komplikationen verstorben sind. Wir halten es für extrem wichtig, das herauszudifferenzieren, woher der Endpunkt Overall Survival kommt, von Krankheit oder von Nebenwirkungen oder von Toxizität. Deswegen ist das bei der AML üblich, das immer als – – Für uns ist das ein höchst relevanter Endpunkt.

Frau Dr. Müller: Letzte Nachfrage – Sie haben es ja schon klar gesagt –: In der Regel wird sozusagen mit Veränderung des Blutbildes die Erkrankung auch symptomatisch. Aber wenn Sie jetzt einen solchen Zufallsbefund hätten – das kommt ja vor –, weil irgendetwas auftritt, wäre dann eine imperative Therapieindikation da, oder würden Sie warten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Auf keinen Fall.

Frau Dr. Müller: Auf gar keinen Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Frau Dr. Müller: Das war die entscheidende Frage. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: In der RATIFY-Studie sind ja leider keine Daten zur Lebensqualität erhoben worden; das empfinden wir als bedauerlich. Vielleicht können Sie dazu noch einmal kurz Stellung nehmen. Zudem würde mich interessieren, ob denn in dieser neuen Studie Daten zur Lebensqualität erhoben worden sind, und wenn ja, wann da mit Daten zu rechnen ist? Eine weitere Frage wäre, ob Sie auch ein ähnliches Programm für Patienten unter 18 Jahren haben, also für Kinder. Oder spielt da die FLT3 gar keine Rolle?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Mauser.

Frau Mauser (Novartis): Ich würde die Frage gerne aufnehmen und zum Teil dann auch an meine Kollegin übergeben.

Zu Ihrer ersten Frage, was die fehlenden Daten zur Lebensqualität angeht: Es ist so, dass wir in dem Fall ebenfalls bedauern, dass wir die Daten nicht haben. Man kann es natürlich ein Stück weit damit erklären, dass die Studie eben, wie schon erwähnt, zu einem sehr frühen Zeitraum geplant war, also 2006/2007, als einfach die Lebensqualität noch nicht den gleichen Stellenwert hatte wie sie ihn heutzutage hat. In einer von uns weiterführend geplanten Studie, die Midostaurin bei anderen Mutationen der AML untersucht, haben wir die Erhebung der Lebensqualität geplant; sie wird auch ein Bestandteil dieser Studie sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wann ist mit Ergebnissen dieser geplanten Studie zu rechnen? – Frau Maurberger.

Frau Dr. Maurberger (Novartis): Die Studie soll jetzt im Mai starten, und wir erwarten dann erste Ergebnisse 2021/23. – Vielleicht noch zur Frage nach der Kinderstudie.

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

Frau Dr. Maurberger (Novartis): Ja, es ist auch eine Studie bei pädiatrischer AML geplant. Derzeit wird das Studienprotokoll noch mit der EMA diskutiert, aber auch hier ist Ziel, die Studie dieses Jahr zu starten, auch in Deutschland.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller. – Ach so, Entschuldigung, Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Mich interessiert in Bezug auf die laufende Studie noch, ob es da auch Lebensqualitätsdaten gibt und wann mit Ergebnissen zu rechnen ist.

Herr Prof. Dr. Döhner (UK Ulm): Den Punkt bezüglich Lebensqualität möchte ich vielleicht etwas relativieren. Lebensqualität spielt heute sicherlich eine größere Rolle als vor zehn Jahren; aber unsere Erfahrung ist, dass die Lebensqualitätsmessungen bei dieser Erkrankung, bei intensiv behandelten AML-Patienten, nicht wirklich sehr informativ sind. Sie bekommen dann letztlich ein Read-Out, ob ein Patient allogent transplantiert ist oder nicht, weil die Patienten nach allogener Transplantation eine erheblich schlechtere Lebensqualität als diejenigen Patienten haben, die nach konventioneller Chemotherapie geheilt sind. Insofern glaube ich nicht, dass die Evaluation der Lebensqualität in der RATIFY-Studie uns wirklich weitergebracht hätte. Wir machen das in unserer laufenden Studie; aber es ist eine einarmige Studie. Insofern erwarte ich da auch keine wirklich informativen Ergebnisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich als Nächste Frau Müller und dann Herrn Nocon von der FB Med.

Frau Dr. Müller: Ich habe an die medizinischen Experten noch eine Frage zur Arzneimittelsicherheit. Insgesamt haben wir ja vergleichbare Raten an Nebenwirkungen; aber besonders fällt die Hauttoxizität auf. Da frage ich einfach, wie Ihre klinischen Erfahrungen sind, ebenso danach – das schlägt jetzt eine Brücke zu anderen Indikationen –, wie Ihre Erfahrungen in anderen Indikationen sind, zum Beispiel der aggressiven systemischen Mastozytose.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Döhner.

Herr Prof. Dr. Döhner (UK Ulm): Für uns ganz entscheidend ist, dass wir keine signifikanten Unterschiede in den wirklich klinisch relevanten Nebenwirkungen sehen: Das ist die febrile Neutropenie, das sind die schweren Infektionen, das sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen. Hautreaktionen sind für uns nicht wirklich ungewöhnlich. Sie müssen auch Folgendes berücksichtigen: Viele Hautreaktionen werden durch Antibiotika und Antimykotika verursacht, die die meisten Patienten einmal oder wiederholt bekommen. Allopurinol zur Harnsäuresenkung ist ein gängiges Medikament, das Hauterscheinungen hervorruft. Klinisch relevante Hauterscheinungen haben wir nicht wirklich gesehen. Wichtig zu betonen ist auch, dass dann, wenn Hauterscheinungen entstehen, sie vollständig reversibel sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nocon, FB Med, und dann Herr Kuhn.

Herr Nocon: Ich habe noch eine Frage zu den finalen Auswertungen, die ja früher als ursprünglich geplant durchgeführt wurden. Könnten Sie vielleicht noch einmal kurz die Begründung dafür erläutern und vor allen Dingen auch sagen, welche Rolle das Cancer Therapy Evaluation Program dabei hat? Vielleicht können Sie noch etwas zu den nachfolgenden Auswertungen sagen, die in der Stellungnahme noch berichtet werden, also die Frage beantworten, wie viele Auswertungen danach noch kommen oder inwieweit noch welche zu erwarten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Mauser.

Frau Mauser (Novartis): Zu Ihrer ersten Frage bezüglich des finalen Datenschnitts ist zu sagen, dass der finale Datenschnitt am 1. April 2015 durchgeführt wurde, weil man eine sehr lange Zeit beobachtet hat, innerhalb derer keine Ereignisse mehr aufgetreten sind. Das war ein langer Zeitraum von sechs Monaten, in dem kein Ereignis mehr auftrat, weswegen dann in einem gängigen Vorgehen dieser Datenschnitt zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt wurde. Der genaue Zeitpunkt, dieses Datum 1. April 2015, wurde von dieser Behörde festgelegt, die quasi zur Gesundheitsbehörde in den USA gehört. Es war keine Entscheidung, die von Novartis oder von der Studie selber getrieben war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage?

Herr Kulig: Ja, Nachfrage. – Zu den von Herrn Nocon vorhin schon angesprochenen weiteren Datenschnitten, die Sie jetzt in der Stellungnahme beigelegt hatten, auch noch einmal eine Kleinigkeit, falls wir sie verwerten sollten: Da haben Sie die Überlebensraten,

aber leider nicht die absolute Anzahl der Todesfälle angegeben; das würde also noch fehlen. Aber die Frage ist: Wie kommen diese Datenschnitte zustande? Sie sind alle aus dem Jahr 2016 und hätten ja auch zur Dossiereinreichung schon vorliegen müssen/können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Mauser.

Frau Mauser (Novartis): Ja, hierzu ist zu sagen, dass eben der im Dossier dargestellte Datenschnitt vom 1. April 2015 den finalen Datenschnitt der Studie darstellt. Die weiteren Analysen, die wir noch in der Stellungnahme nachgereicht haben, stellen hier supportiv durchgeführte Analysen dar. Wie man sehen kann, unterstützen sie auch den vorhandenen Zusatznutzen, der sich in dem finalen Datenschnitt gezeigt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn, bitte. – Ach so, Nachfrage.

Herr Kulig: Nachdem Sie ja jetzt gesagt haben, sie unterstützen sie, das seien weitere Datenschnitte, ist die Frage: Wie kommen sie zustande, also wie werden sie getriggert? Machen Sie jetzt immer so in einem Abstand von einem halben Jahr einfach mal Datenanalyse? Ich sage es jetzt einmal so salopp. Es interessiert uns einfach, wie sie zustande kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Frau Maurberger.

Frau Dr. Maurberger (Novartis): Ich kann jetzt nur zum Datenschnitt im Jahr 2016 etwas sagen. Es wurde eben durchgeführt, um für die Publikation, die im *New England Journal of Medicine* noch publiziert worden ist – – Ein Grund, warum eventuell hier noch Datenschnitte gemacht worden sind, ist, dass die RATIFY-Studie eben nicht nur von Novartis durchgeführt wurde; vielmehr ist das in Nordamerika eine vom Investigator Initiated Studie, sodass die CALGB – das ist die Studiengruppe, die sie durchführt – hier auch die Datenhoheit hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Kulig.

Herr Kulig: Für uns wäre es natürlich wichtig – unabhängig davon, ob sich die Ergebnisse dadurch ändern –, für die Nutzenbewertung dann einen aktuellen Datenschnitt auch im Dossier zu haben. Deswegen gab es bei uns jetzt schon die Verwunderung, warum jetzt noch einmal zwei wie auch immer zustande gekommene Datenschnitte, die ja jetzt auch schon knapp eineinhalb Jahre oder zwei Jahre alt sind, mit der Stellungnahme nachgeliefert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann nehmen wir diese Verwunderung zu Protokoll. – Herr Kuhn und dann Herr Gehrman.

Herr Kuhn: Ich habe noch einmal eine Frage hinsichtlich der Biologie, wahrscheinlich auch eher hypothesengenerierend; aber mich würde interessieren, wie Sie das einschätzen. Der pU hat ja im Dossier im Modul 4 einen Forest Plot für die unterschiedlichen AML-Subentitäten nach WHO vorgelegt; auch im Supplementary Appendix der Publikation findet sich das. Da sticht insbesondere die Subentität mit Core-Binding Factor beta-myosin-11 Mutation hervor, also diese Inversion 16- oder Translokation(16;16)-Patienten, die mit 2,51 ein deutlich schlechtes Hazard Ratio für das Gesamtüberleben haben. Jetzt ist ja bekannt, dass diese Subtypen häufig mit einer NRAS-Komutation assoziiert sind. Würden Sie diese

Hypothese auch so einschätzen oder diskutieren Sie das, dass die Patienten eventuell nicht von dem Tyrosinkinase-Inhibitor profitieren? Es ist ja für andere Tyrosinkinase-Inhibitoren oder Kinasehemmer bekannt, dass Mutationen im Pathway letztendlich dazu führen, dass die Tyrosinkinase-Hemmung dann nicht mehr effektiv ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Döhner.

Herr Prof. Dr. Döhner (UK Ulm): Zum einen muss man meines Erachtens berücksichtigen, dass die Zahl der Patienten mit Core-Binding-Factor-Leukämie in der Studie sehr gering ist. Daraus Schlüsse bzw. Konsequenzen zu ziehen, halte ich für schwierig. Zum anderen müsste ich in unserem Datensatz nachschauen; aber NRAS- und FLT3-Mutationen kommen relativ selten gemeinsam vor. Das sind zwei unterschiedliche Pathways, die dann aktivierende Mutationen haben. Wir werden also kaum Patienten haben, die sowohl eine FLT3-ITD als auch eine NRAS-Mutation haben. Aber ich glaube, das Hauptargument ist die wirklich sehr, sehr kleine Zahl an Patienten mit Inversion 16.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gehrman.

Herr Gehrman: Ich habe eine Frage zur Subgruppe Geschlecht in der RATIFY-Studie. Man sieht im Forest Plot erhebliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern in Bezug auf Overall Survival. Nun gibt es allerdings in der Analyse keine Signifikanz bei Behandlung mal Geschlecht bei dem Interaktionsterm. Allerdings sieht man: Die Analyse ist so gerechnet worden, dass zusätzlich noch eine Interaktion – – Es kommt auch noch der Interaktionsterm mit FLT3-Stratum, Behandlung FLT3-Stratum, und dann noch einmal ein zweifacher Interaktionsterm – Behandlung, Geschlecht und FLT3-Stratum –, der dann signifikant ist.

Dazu habe ich zwei Fragen. Die erste ist: Warum haben Sie das Modell so komplex gerechnet, dass Sie auch eine zweifache Interaktion gemacht haben, mit Geschlecht und FLT3-Stratum? Die zweite Frage ist: Wenn Sie das so gerechnet haben, gibt es dann Subgruppenanalysen zu diesem – ich frage danach, weil Behandlung mal Geschlecht mal FLT3-Stratum ja signifikant ist –, wenn das begründbar ist, dass das Modell so passt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Heyne.

Herr Heyne (Novartis): Was Sie da ansprechen, ist dieser scheinbar sichtbare Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Grundsätzlich muss man sagen, dass wir uns in einem solchen Fall natürlich vorrangig diesen primären Interaktionstest Geschlecht mal Behandlung angucken, um herauszufinden, ob eben Geschlecht einen konfundierenden Faktor in der Analyse darstellt. Das ist nicht der Fall. Der p-Wert des Interaktionstests Geschlecht mal Behandlung ist 0,409, also nicht signifikant. Die Frage nach FLT3-Stratum mal Geschlecht mal Behandlung resultierte daher, dass wir uns natürlich gefragt haben: Warum zeigt sich denn im Forest Plot dieser scheinbare Unterschied? Jetzt ist es so, dass der Interaktionstest signifikant geworden ist, aufgrund der Tatsache, dass Frauen mit einem Wert im FLT3-Stratum ITD $< 0,7$ einen gegenläufigen Effekt zeigen, der allerdings nicht signifikant ist. Das wird wahrscheinlich durch die höhere Eventzahl getriggert, die da einfach vorliegt. Grundsätzlich bleibt aber zu sagen, dass es keinen geschlechtsgetriebenen Effekt von Midostaurin auf das Gesamtüberleben gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gehrman.

Herr Gehrman: Da habe ich noch eine Nachfrage. Wenn das Modell so, mit diesen Interaktionstermen, gerechnet worden ist, dann verstehe ich sehr gut, dass Behandlung mal Geschlecht vielleicht nicht signifikant geworden ist. Die Frage ist: Wenn der Interaktionsterm nicht in dem Modell enthalten wäre, dann würde ich schon gerne den p-Wert sehen, wie er dann für Behandlung mal Geschlecht aussähe. Ich würde vermuten, dass er zumindest viel niedriger ist, ob signifikant, müsste man sehen.

Die andere Frage bleibt trotzdem für mich bestehen. Es sind auch zweifache Interaktionen möglich; das steht so unter anderem auch im IQWiG-Methodenpapier. Wenn sie dann signifikant sind, dann sollten Subgruppenanalysen dazu auch vorgelegt werden, damit man entscheiden kann, wo hier vielleicht zwischen den Strata unterschiedliche Effekte liegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heyne.

Herr Heyne (Novartis): Zunächst vielleicht zu dem letzten Punkt: Grundsätzlich sind die Ergebnisse so im Dossier. Es ist ja nach Geschlecht aufgeteilt mal FLT3-Stratum im Teil der Subgruppenanalysen; das haben wir aufgenommen. Das ist also tatsächlich vorhanden, möchte ich sagen.

Ihre erste Frage habe ich, wie ich gestehen muss, nicht ganz verstanden. Vielleicht könnten Sie mir das noch einmal erklären, bitte.

Herr Gehrman: Das sind mehr Modellprobleme. Wenn man verschiedene Strata hat, in denen Geschlecht vorkommt, wie hier Behandlung mal Geschlecht und zudem noch einmal Behandlung mal Geschlecht mal Stratum, dann kann es sein, dass diese komplexere Interaktion die Signifikanz sozusagen auffrisst, sodass beim anderen für Behandlung mal Geschlecht nichts mehr übrigbleibt. Das könnte passieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heyne.

Herr Heyne (Novartis): Grundsätzlich würde ich davon ausgehen, dass die Modelle getrennt gerechnet wurden. Es ist nicht gleichzeitig FLT3 mal Behandlung und dann noch einmal FLT3 mal Behandlung – – Nein, stopp. – Natürlich, ja. Ich verstehe Ihren Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Döhner zur Aufklärung.

Herr Prof. Dr. Döhner (UK Ulm): Ich weiß nicht, ob ich Ihre Frage aufklären kann; aber vielleicht grundsätzlich noch einmal zu dem Geschlechtseffekt: Ich glaube, der wichtigste, der beste Read-Out für eine neue Substanz ist nicht das Overall Survival, sondern das ereignisfreie Überleben. Wenn Sie sich die Kurven oder den Forest Plot für das ereignisfreie Überleben anschauen, so sehen Sie keinerlei Geschlechtseffekt. Das ist die Abbildung S4b im Supplement der Publikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte noch einmal ganz kurz bei dem Punkt nachhaken, den Herr Kulig von der FB Med angesprochen hatte, nämlich diese späteren Datenschnitte zum Gesamtüberleben, die nachgereicht wurden. Da bitte ich einfach noch einmal um Folgendes: Für mich ist jetzt in letzter Konsequenz offen geblieben, ob der eine Schnitt vom 7. März 2016, der ja veröffentlicht wurde, und der Schnitt vom 6. September 2016 entweder geplant

waren und/oder von den Zulassungsbehörden gefordert wurden. Es war nicht ganz klar. Ich habe einfach die Bitte, dass Sie das noch einmal definitiv klären, weil das sozusagen Konditionen wären, unter denen man die unter Umständen noch angucken würde. Vom Ergebnis her bestätigen sie ja das – – Da ändert sich nicht mehr viel, weil sozusagen der Punkt erreicht ist, an dem die Kurven parallel laufen; aber trotz alledem ist es sozusagen für uns eine wichtige Information. Ich weiß nicht, ob Sie das noch zeitnah klären könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei ich mir dann die Frage stelle – das war auch die, die Herr Kulig adressiert hat –, inwieweit sie dann zu spät eingereicht wären. Ob man sie sich angucken wollte, ist eine andere Frage. – Aber gut; vielleicht bekommen wir es ja erklärt.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Ich kann Ihre Nachfrage verstehen. Auch wir haben uns gerade noch einmal intensiv beraten, wie diese Datenschnitte zustande gekommen sind. Unseres Wissens ist die primäre Analyse 1. April 2015. Das ist auch die Analyse zum Ende der Studie und zur Einreichung. Bezüglich der Datenschnitte danach kann ich jetzt nur spekulieren. Was ich weiß, ist, dass es für eine Publikation genutzt wurde. Ebenso weiß ich, dass keine weiteren Datenschnitte mehr geplant sind. Was ich nicht weiß, ist, was die Studiengruppe in Amerika, die auch die Hoheit über die Daten hat, vielleicht noch machen könnte.

Frau Dr. Müller: Sie können uns im Moment sozusagen nicht versichern, dass die beiden Datenschnitte, die Sie uns erst mit der Stellungnahme nachgereicht haben, obwohl sie vorher verfügbar waren, geplante Datenschnitte sind.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Ja.

Frau Dr. Müller: So habe ich das verstanden. Gut, dann fragt man sich, warum Sie sie nachgereicht haben, aber okay. – Gut.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Von uns war 1. April 2015 final geplant. Das war es.

Frau Dr. Müller: Ja, gut. Es gibt ja trotzdem noch reifere Daten. Aber wenn sie nicht geplant waren oder Sie das nicht verifizieren können, dann ist das für uns ungeplant. – Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Eyding: Noch eine ganz kurze Nachfrage zu dem Interaktionstest bezüglich Geschlecht. Ich habe es jetzt richtig verstanden, dass Sie immer mit dem komplexen Modell gearbeitet haben, mit den Interaktionstermen, und wenn man mit einem ganz simplen Univariatmodell arbeitete, dann würde man wahrscheinlich, weil das hier schon einen p-Wert von 0,01 erreicht, den Effekt auch auf das Geschlecht sehen? Habe ich das richtig mitgenommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heyne.

Herr Heyne (Novartis): Diese Frage müsste ich mitnehmen; das müsste ich mit den Kollegen gegenchecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Da bekommen wir noch einen Hinweis.

Herr Heyne (Novartis): Innerhalb der Woche, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Ja, Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe auch noch eine Frage hinsichtlich der Statistik, und zwar bezüglich des Studienendes. Sie haben ja zuerst, wohl 2010, die Power der Studie noch einmal angepasst, noch einmal mehr Patienten aufgenommen, weil sich die Annahmen bezüglich der Stammzellrate und der TKD-Mutation nicht verifiziert haben. Sie haben sich aber dann doch entschieden, wohl 2015, die Studie früher abzubrechen, ich glaube, nach 357 statt der geplanten 509 Ereignisse. Können Sie die Rationale dafür noch einmal erklären? Das kam mir dann doch ein bisschen komisch vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heyne, bitte.

Herr Heyne (Novartis): Das, was Sie jetzt hier ansprechen, geht ja in Richtung der auch vom G-BA angemerkten Irrtumswahrscheinlichkeit der Studie. Es ist so, dass, wie meine Kollegin Frau Mauser gerade ausgeführt hat, in dem halben Jahr vor dem Frühjahr 2015 nur noch ein Event akkumulierte und man sich gedacht hat: Im Sinne der Patienten und im Sinne der Zulassung wird die Studie beendet. Was ist dann passiert? Der Statistiker der Alliance-Studiengruppe ist vor Abschluss der Studie hergegangen und hat unter Berücksichtigung der bereits während der Interimsanalyse genutzten Irrtumswahrscheinlichkeiten der bislang akkumulierten Events die Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit für den primären Endpunkt Overall Survival ausgerechnet. Das ist für die Zulassungsbehörden auch so dokumentiert worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Dann habe ich auch zu diesem Punkt eine Nachfrage. Wenn Sie das vielleicht klinisch noch einmal erläutern würden, weil Sie ja sozusagen dann irgendwann keine – – Sie haben weniger Events erreicht, als Sie ursprünglich – – Sie hatten mit mehr Todesfällen gerechnet, um es salopp auszudrücken. Die Frage bezieht sich einfach darauf, dies noch einmal klinisch zu erklären: Warum haben Sie sich so verschätzt? Warum haben Sie mit deutlich mehr Todesfällen gerechnet, als tatsächlich aufgetreten sind?

Frau Dr. Maurberger (Novartis): Herr Kuhn hat es schon kurz angesprochen: Es lag einmal an der Rate der FLT3-TKD-mutierten Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, die eine bessere Prognose haben als die FLT3-ITD-mutierten Patienten. Die Annahme lag bei 7 bis 8 Prozent. Letztendlich wurden in die Studie 23 Prozent FLT3-TKD-mutierte Patienten eingeschlossen.

Ein zweiter sehr wichtiger Punkt betrifft das Thema Stammzelltransplantation. Man ist da von einer Rate von 15 Prozent ausgegangen. Letztendlich lag die Rate aber insgesamt bei über 55 Prozent. Ein Grund hierfür ist, dass die Studie eben sowohl in den USA als auch in Deutschland durchgeführt wurde und in USA deutlich weniger transplantiert wird als in Deutschland. Dadurch, dass die Studie eben mit 40 Prozent der eingeschlossenen Patienten eine sehr große Beteiligung in Deutschland hatte, kommt diese hohe Rate an Stammzelltransplantationen zustande.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu? – Frau Holtkamp oder Herr Wenzel. Ich weiß nicht, wer möchte. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Genau diesen Themenkomplex wollte ich auch ansprechen. Der Effekt hier in der Studie beruht ja nicht nur auf Midostaurin, sondern auch auf der allogenen Stammzelltransplantation. Dazu würde mich die Einordnung der Kliniker interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz grundsätzlich finden wir es nicht so schlimm, dass weniger Patienten sterben, auch wenn das die Statistik durcheinanderbringt.

Der zweite Punkt: Wir sehen Midostaurin als Teil eines kurativen Gesamtkonzeptes. Das haben wir auch zuletzt in unseren Leitlinien so geschrieben. Wir haben hier die Chance, kurativ zu sein. Deswegen sollte man, wenn wir Patienten von vornherein nicht kurativ behandeln, kein Midostaurin geben. Wenn damit, wie schon gesagt – allogene Transplantationen, auch insgesamt bessere supportive Therapie in Deutschland –, weniger Patienten unter den jüngeren Patienten sterben als früher gedacht, dann ist dies ein extrem gutes Ergebnis. Wenn ich sage „kurativ“, dann heißt das eben, dass die Patienten, die sonst hohe Risikofaktoren haben, dann auch allogene transplantiert werden. Die Rate der Stammzellspender, die in Deutschland zur Verfügung stehen, liegt inzwischen bei weit über 80 Prozent; sie lag früher bei 50 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Wir haben auch in anderen Zusammenhängen schon gelernt, dass es hier offenbar große Unterschiede gibt, was den Versorgungskontext angeht. Es waren ja relativ viele deutsche Patienten in der Studie. Gibt es da irgendwelche speziellen Subgruppenanalysen für diese Patienten?

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

Herr Prof. Dr. Döhner (UK Ulm): Wir haben verschiedene Subgruppenanalysen in RATIFY gemacht. Sie zeigen, dass beide Patientengruppen von der Gabe von Midostaurin profitieren: die Patienten, die allogene transplantiert worden sind, und die Patienten, die nicht allogene transplantiert worden sind. Wenn Sie eine Sensitivitätsanalyse machen und für die allogene Transplantation zensieren, dann haben die Patienten, die mit Midostaurin behandelt sind, ebenfalls ein besseres Gesamtüberleben als die Patienten, die ein Placebo bekommen haben. Den gleichen Effekt sehen Sie bei denjenigen Patienten, die in erster kompletter Remission allogene transplantiert worden sind. Obwohl diese Patienten nur über eine kürzere Zeit das Midostaurin bekommen haben, haben sie trotzdem einen signifikanten Überlebensvorteil. Durch die hohe Patientenzahl konnten wir in der Tat zeigen, dass sowohl die Patienten, die allogene transplantiert worden sind, als auch diejenigen, die konventionelle Chemotherapie bekommen haben, von der Gabe von Midostaurin signifikant profitiert haben, beide Patientengruppen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Frau Mauser.

Frau Mauser (Novartis): Ich will gerne zu dem Punkt noch ergänzen, dass auch die Rate der Stammzelltransplantationen in beiden Armen durchaus vergleichbar war, also auch in

dem Placebo-Arm eine vergleichbare Anzahl an Transplantationen durchgeführt wurde. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wenzel.

Herr Wenzel: Noch einmal eine Nachfrage zu der Stammzelltransplantation: Aber es war doch so, dass der Zeitraum, während dem Stammzelltransplantationen nach Rezidiv in der Kontrollgruppe erfolgten, wesentlich später war als in der Verum-Gruppe, oder sehe ich das falsch? Das heißt, die Transplantation wurde bei den Patienten, die in der Placebogruppe waren, später durchgeführt, wenn sie ein Rezidiv hatten, als in der Verum-Gruppe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Schmidt, Sie haben den Finger am Drücker; jetzt sind Sie auch dran.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Weil wir uns gerade so fragend anschauen, Folgendes zur Erklärung: Wir müssen gerade passen; wir können zu dieser konkreten Frage keine Antwort geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann können Sie ja nachschauen oder nachliefern. – Wenn es zum Anwendungsgebiet A keine Fragen mehr gibt, würde ich zum Anwendungsgebiet B überleiten. – Möchten Sie dazu kurz wieder einführen, Frau Schmidt? – Entschuldigung, Frau Holtkamp noch einmal.

Frau Dr. Holtkamp: Ich hatte ja noch die Frage speziell nach den deutschen Patienten gestellt. Haben Sie dazu irgendwelche Subgruppenanalysen?

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Wir wüssten nicht, dass wir zu den deutschen Patienten eine extra Auswertung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Jetzt Anwendungsgebiet B. – Bitte.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Anwendungsgebiet B ist die fortgeschrittene systemische Mastrozytose. Hier haben wir die besondere Situation, dass es keine zugelassene Therapie gab. Es ist eine seltene Erkrankung. Patienten, die unter dieser Erkrankung leiden, haben eine verkürzte Lebenserwartung und leiden unter belastenden Symptomen wie Juckreiz, Durchfall und Antriebslosigkeit. Therapieziel in der systemischen Mastrozytose ist somit die Verlängerung des Gesamtüberlebens und die Verbesserung der Symptome.

Wie gesagt, gab es bisher keine zugelassene Therapie. Die Evidenzlage war sehr gering und hat sich auf ein paar Fallbeispiele beschränkt. Jetzt liegt mit Midostaurin eine erste wirksame zugelassene Therapie in dieser Indikation vor. Wir haben zwei einarmige Studien. Die Patienten wurden dort mit Midostaurin behandelt, und 60 bis 70 Prozent der Patienten haben auf die Therapie angesprochen. Das führte dann zu einer Verbesserung im Laufe des Krankheitsverlaufes und zu einer Verbesserung der Symptome. Aufgrund der Einarmigkeit der vorliegenden Studie sehen wir, dass es natürlich nur eingeschränkt möglich ist, hier einen Zusatznutzen zu quantifizieren. Nichtsdestotrotz ist es für die Patienten das erste Mal, dass es eine zugelassene Therapie gibt. Auch in den einarmigen Studien kann man sehen, dass es eine Symptomverbesserung gibt, was meines Erachtens sehr patientenrelevant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diesen Überblick. – Fragen? – Bitte schön, Herr Kulig.

Herr Kulig: Sie haben hier zwei einarmige Studien, eine pivotale Support und eine supportive, beigelegt, die ja etwas unterschiedliche Ergebnisse zeigen. Sie sind auch von der Fallzahl unterschiedlich. Diesbezüglich habe ich zwei, drei Fragen: Was war zwischen den Studien im Design unterschiedlich?

Nach dem, was wir so gesehen haben, konnte in der pivotalen Studie bis zum Fortschreiten der Erkrankung behandelt werden, während in der supportiven Studie der Abbruch nach zwei Monaten erfolgte, wenn kein Ansprechen vorlag. Gab es da auch Unterschiede in den Ein- oder Ausschlusskriterien? Wie gesagt, auffällig in der pivotalen Studie war das Gesamtüberleben von 29 Monaten im Median, bei der supportiven Studie 40 Monate. Auch bei den Nebenwirkungsraten gab es größere Unterschiede.

Dann noch die zweite Frage dazu: Interessanterweise kommen Sie – Sie haben die Daten der beiden Studien, also der pivotalen und der supportiven, für den historischen Vergleich auch gepoolt – auf ein Gesamtüberleben in den beiden Midostaurin-Studien von 43 Monaten für den indirekten Vergleich. Wie das, wenn Sie in den Einzelstudien 29 Monate in der pivotalen und 40 Monate in der supportiven Studie angezeigt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kulig. – Wer macht das? – Frau Maurberger.

Frau Dr. Maurberger (Novartis): Ich will noch einmal kurz auf den Unterschied in beiden einarmigen Studien eingehen. Die A2213-Studie war die kleinere Studie, die zuerst gestartet wurde. Neben den bereits angesprochenen Unterschieden kann man vielleicht noch dazu sagen, dass das eine Studie war, die ausschließlich in Amerika an vier hochspezialisierten Zentren durchgeführt wurde, im Gegensatz zur D2201-Studie, der Folgestudie, die eben international durchgeführt wurde. Zudem wurden auch andere Ansprechkriterien verwendet. Bei der D2201-Studie wurden zwei Mastozytose-bedingte C-Findings nicht als messbar bewertet, weshalb sie eben nicht berücksichtigt wurden, sodass es schwierig ist, die beiden Studien eins zu eins nebeneinanderzulegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe gesehen, Herr Professor Reiter, Sie haben gerade irgendwelche Bewegungen gemacht. Wer sich bewegt, ist dran. – Bitte schön, ergänzend.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Guten Tag. Mein Name ist Andreas Reiter. Ich bin als Vertreter der DGHO hier und vertrete gleichzeitig das in Mannheim bestehende, sicherlich mit Abstand größte Zentrum für die Behandlung dieser Erkrankung und kann da wirklich sehr viel aus Erfahrung sprechen: Ich habe sowohl als Teilnehmer der klinischen Studie, also im weltweit größten Rekrutierungszentrum, als auch danach sehr viele Patienten behandelt.

Das Problem im Unterschied dieser beiden Studien ist tatsächlich ein unterschiedliches Einschlusskriterium. Grundsätzlich ist diese Krankheit, so würde ich sagen, die Unbekannte und Unerkannte. Vor dem Jahr 2005 bis 2009, bevor überhaupt irgendwelche Studien gekommen sind, wussten wir praktisch kaum von der Existenz dieser Erkrankung. Ich glaube, dass meine beiden Kollegen dies bestätigen können; denn man hat vielleicht in seinem Hämatologenleben ein bis zwei aggressive systemische Mastozytosen in zehn

Jahren gesehen. Nun hatten wir eben durch diese klinischen Studien wirklich den wahnsinnigen Vorteil einer erhöhten Awareness. Wir mussten sehr viel selbst lernen, sehr viel an Pathologen, an Kliniker hinaustragen.

Diese Krankheit ist irgendwie zwischen Hautärzten, Allergologen, Hämatologen verortet. Das war wirklich wahnsinnig schwierig, und auch wir haben uns in der Studie am Anfang, um überhaupt für die Studie geeignete Patienten zu finden, wahnsinnig schwergetan, sie überhaupt zu identifizieren. Wenn wir sie hatten, dann mussten wir wieder erst einmal schauen: Passen sie für die Studie? Sie sehen es alleine schon an diesen Subtypen, SM-AHN und ASM-MCL, dass es da eine außerordentliche Unsicherheit in der Diagnose gibt. Ohne Referenzpathologen für Knochenmark können Sie so etwas gar nicht diagnostizieren. Deswegen ist es ganz egal, ob Sie Daten aus den USA, aus Deutschland, aus weltweiten Studien oder aus Frankreich vergleichen: Am Ende kommen immer so einige Unterschiede in der Verteilung der Subtypen oder auch in der Verteilung des Outcomes heraus. Das liegt einfach an der Seltenheit der Erkrankung, an der schwierigen Klassifizierung und dann natürlich auch an der Erfahrungheit der Therapie.

Damit bin ich schon an einem ersten Punkt, den Herr Kulig genannt hat; das war eigentlich auch ein Lerneffekt. Am Anfang dachten wir, wir haben es mit so etwas wie bei einer normalen, einer akuten Leukämie zu tun: Wenn also ein Patient nach ein paar Monaten nicht anspricht, dann passiert nichts mehr. Es ist eigentlich so, dass das hier eine ganz andere Erkrankung als akute Leukämie ist. Das ist in der Regel eine chronische Erkrankung, die dann aber in ein akutes aggressives Stadium übergeht.

Das Problem in diesem aggressiven Stadium ist folgendes: Man behandelt dann den Patienten, aber man wird auch lernen müssen: Wir brauchen oft gar nicht diese klassischen Remissionen wie bei der AML, eine komplette Normalisierung des Blutbildes, komplette Normalisierung der Milz. Wir haben sehr viele Patienten gesehen, die nach klassischen hämatologischen Kriterien ein mittleres Ansprechen hatten, also ein bisschen Besserung von Knochenmarkinfiltration, aber klinisch wahnsinnigen Benefit hatten und vor allen Dingen lange überleben. Ich kann Ihnen von meinen 20 Patienten aus der Studie berichten, dass fünf Patienten inzwischen seit über sechs Jahren, die sie in der Studie sind, noch am Leben sind, ohne dass sie klassische Response-Kriterien so richtig erreicht haben. Das beinhaltet natürlich auch eine zum Teil substanzielle Verbesserung von Lebensqualität des Patienten, die es wirklich ermöglicht hat, auch wieder in den Arbeitsprozess zurückzukehren.

Als letzter Punkt Folgendes: Ich glaube, ich kann mich noch richtig an die 40 Monate erinnern, die Sie erwähnt haben. Wir waren auch hier immer sehr sorgfältig, differenziert zu betrachten, was Daten vom Beginn der Behandlung mit Midostaurin und was Daten vom Beginn der Diagnose sind. Die Studiendaten sind allesamt Daten mit Beginn der Midostaurin-Behandlung, während die 40 Monate, auf die Sie eingehen, praktisch den Vergleich von der Diagnose darstellen, weil wir oft im historischen Vergleich dann nicht genau wussten, was die letzte Therapie war. Daher empfanden wir es einfach als statistisch sauberer, wenn wir es dann wirklich mit Daten vom Zeitpunkt der Diagnose vergleichen; sonst hätten wir da zu viele Effekte gehabt, die das gestört hätten.

Zum historischen Vergleich, um auf ihn gleich noch einmal einzugehen: Wir haben ja zwei historische Vergleiche, sowohl in Frankreich als auch hier in Deutschland mit internationalen Daten. Beide haben Ähnliches gezeigt. Wir haben wirklich versucht – Ich weiß sehr wohl darum, wie kritisch das mit historischem Vergleich ist. Aber wir haben eben auch drei

verschiedene Überlebensanalysen gewählt, sowohl die Analyse ab Diagnose, die Analyse ab letzter Behandlung und auch noch einmal Match-Pair-Kontrollen, und dies letztendlich natürlich mit unterschiedlichen p-Niveaus; aber überall hat sich da eine Überlegenheit gezeigt, wie es in der französischen Studie ja auch bestätigt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage Herr Kulig, dann Frau Teupen und Frau Müller.

Herr Kulig: Zu meiner Frage bezüglich der Nebenwirkungen würde ich gerne noch einmal einen Kommentar hören, weil ich es da mit dem Studiendesign ein bisschen weniger einsichtig fand. Wir haben bei UE Grad 3 bis 4 89 Prozent, bei der anderen Studie 61 Prozent an Raten, bei den schwerwiegenden haben wir zum einen 73 Prozent und zum anderen 46 Prozent. Dazu bitte ich noch einmal um eine Erläuterung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Professor Reiter.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Bezüglich der Nebenwirkungen vielleicht einmal im Allgemeinen: Es ist für eine solche Erkrankung erfreulicherweise sehr wenig echte, schwerwiegende hämatologische Toxizität; bei sehr vielen anderen Erkrankungen ist das ein sehr viel größeres Problem. Wir haben auf der Seite der Symptome – wir haben ja sehr viel Energie auf die Messung von Symptomen verwendet, sowohl patientenorientierte als auch arztorientierte Symptombewertung – bei 30 von 32 Symptomen Besserung zu verzeichnen, mit Ausnahme von zweien, und das waren Erbrechen und Übelkeit. Das sind einfach die typischen Nebenwirkungen dieser Substanz. Sie kann und will ich nicht wegdiskutieren: Sie sind da und sind insbesondere am Anfang erheblich, werden aber a) mit der Zeit besser und sind b) durch adäquate Begleitmedikation in der Regel so gut handhabbar, dass nur ein ganz geringer Prozentsatz der Patienten mit dieser Nebenwirkung das Medikament abgesetzt hat. Das heißt, wenn wir die Nebenwirkung erkennen, müssen wir halt adäquat reagieren. Diese hohe Zahl kommt insbesondere – – Ich würde es voll und ganz unterschreiben, dass 80 bis 90 Prozent der Patienten eine Übelkeit haben, die aber unter adäquater Behandlung absolut managebar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Teupen und dann Frau Müller.

Frau Teupen: Das, was Sie gerade erzählt haben, wird sicherlich auch für die Studienabbrüche gelten. – Wir haben noch eine andere Frage. Sie haben ja erfreulicherweise den SF-12 eingesetzt. Das ist natürlich ein offenes Design. Können Sie noch etwas zu den Werten und dazu sagen – Sie haben geringe Rücklaufquoten; klar, das Krankheitsbild ist ein besonderes –, inwieweit Sie noch andere Anstrengungen unternommen haben? Vielleicht können Sie dazu noch kurz etwas ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Niemand.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Wir gucken uns gerade an, weil wir noch nach der Antwort suchen. – Das heißt, Ihre Frage betrifft zum einen den Einsatz dieses Fragebogens und zum anderen, wie die Rücklaufquoten waren und was wir besonders getan haben, um die Rücklaufquoten zu erreichen. – Haben wir dazu Daten? – Ich gucke gerade das Team an. – Wir haben gerade keine Angaben dazu; deshalb muss ich leider auch diese Antwort offen lassen. Wir gucken, ob wir noch etwas in den Rücklaufkurven finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe auch in dieser Indikation noch einmal eine Frage an die Kliniker. Die Frage nach der Übelkeit und dem Erbrechen haben Sie, Herr Professor Reiter, schon beantwortet. Also, es tritt bei vielen auf, aber ist mit Antiemetika beherrschbar.

Meine weitere Frage bezieht sich auf Folgendes: Sie haben in der Stellungnahme sehr deutlich darauf hingewiesen, dass es bisher gar keine Standardtherapie in dem Sinne gebe, dass Midostaurin das einzige Arzneimittel sei, für das überhaupt prospektiv Sicherheit und Wirksamkeit nachgewiesen worden seien. Vor diesem Hintergrund würde ich gerne von Ihnen wissen, wie Sie diese Erkrankung bisher therapiert haben und wie Sie den Stellenwert von Midostaurin im Vergleich zu den bisherigen Optionen vor dem Hintergrund Ihrer klinischen Erfahrung sehen. In diesem Zusammenhang hörte ich gern auch noch ein paar Worte zu der Symptomatik, also Freisetzung von Mastzellmediatoren, die ja bei dieser Erkrankung eine deutliche Rolle spielt. Könnten Sie dazu auch noch etwas sagen?

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

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Ich fange mit Ihrer letzten Frage an. Es gibt zwei verschiedene Arten von Mastozytose, grob gesagt die indolente Mastozytose und die fortgeschrittene Mastozytose. Die indolente Mastozytose ist die Erkrankung, die sich sehr stark durch Mediatorfreisetzung auszeichnet, also zum Beispiel Nahrungsmittelunverträglichkeit, Diarrhö, Flashes, währenddessen sich die fortgeschrittene Mastozytose zusätzlich und eigentlich sehr viel mehr durch direkte Organinfiltration und dadurch bedingte Dysfunktion auszeichnet. Zum Beispiel ist die Milz im Schnitt fünf- bis achtmal so groß wie bei einem normalen Patienten. Das ist so eine Zahl, die wir auch errechnen konnten, so als klassisches Organ. Je weiter die Erkrankung fortschreitet, umso weniger haben wir mit der Mastzellfreisetzung, aber umso mehr mit der direkten Infiltration zu tun. – Worauf bezog sich Ihre erste Frage?

Frau Dr. Müller: Es ging um den Stellenwert im Vergleich zu den bisherigen Therapien und noch weniger Evidenz.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Gut. – Fakt ist: Es gibt keine Standardtherapie – das ist so – und auch keine zugelassene Therapie. Das einzige Medikament, das wir im Rahmen einer „Zulassung“ einsetzen könnten, wäre Hydroxyurea – das ist so eine Allzweckwaffe bei uns in der Hämatologie –, und dann gäbe es auch aufgrund sehr vieler Daten von einigen wenigen Zentren an relativ wenigen Patienten den Einsatz eines Chemotherapeutikums, genannt Cladribine. Da wird in der Literatur durchaus auch von Remissionen berichtet. Aber wenn ich das einmal bemühen dürfte, wäre es, wenn Sie da einen Vergleich anstellen würden – jetzt auch wieder historisch –, sicherlich dem Midostaurin unterlegen.

Es gibt in der Literatur immer noch Angaben zum Interferon. Das wäre aber sicherlich nur dann eine Option, wenn der Patient sozusagen nur ein langsames Fortschreiten hat, und es kommt mit Sicherheit für weniger als 10 Prozent der Patienten überhaupt in Frage, selbst wenn wir das manchmal machen müssen, wenn es nicht anders geht.

Sie haben sicherlich gesehen, dass in der Studie auch 45 Prozent der Patienten Vortherapien hatten. Ich meine, man kann auch über das Thema diskutieren, warum keine randomisierte Studie durchgeführt wurde. Dies ist einfach der Seltenheit der Erkrankung

geschuldet; viele Patienten sind vortherapiert. Man muss diese Remissionsraten auch wirklich vor dem Hintergrund sehen, dass praktisch jeder zweite Patient zum Teil schon mehrere Vortherapien mit Chemotherapie bekommen hat und wir immer noch diese Ansprechraten konstatieren können.

Ich sehe diese Ansprechraten eher positiv für eine Erkrankung, die im Bereich der Mastzelleukämie eine Lebenserwartung von unter sechs Monaten hat und bei der wir inzwischen monozentrisch – da gibt es Daten aus den USA –, also bei den von uns selbst in Mannheim behandelten 30 Patienten aus ganz Deutschland mit Mastzelleukämie, ein medianes Überleben von 17 Monaten haben. Ich meine, jetzt könnten Sie natürlich sagen, ja, das ist nicht viel, und da ist jetzt nicht viel mit Heilung, aber es waren eben vorher ein bis drei Monate, und jetzt sind es 17 Monate.

Dann kommt natürlich noch als letzter wichtiger Punkt, was uns diese Substanzen ermöglichen, die wir dann auch durchaus sequenziell oder in Kombination anwenden können. Ich würde auch in der Kombinationstherapie für sehr schwere Erkrankungen eine Zukunft sehen; aber wir nutzen das jetzt natürlich auch, um potenziell kurativ zu sein, im Sinne einer allogenen Stammzelltransplantation. Stammzelltransplantation heißt eben immer: Der Patient muss erst einmal einigermaßen in Remission sein, weil man das ansonsten nicht durchführen kann. Das ist dann neben der zukünftigen Kombinationstherapie ein ganz wichtiger Punkt in dem Setting Stammzelltransplantation, und zwar so, vor der Transplantation und wahrscheinlich auch nach der Transplantation, um praktisch den Effekt der Transplantation noch einmal zu verbessern. Also, so sehen wir zukünftige Konzepte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Eine kleine Nachfrage, weil das vorhin schon diskutiert wurde: Aber eine formal vollständige Remission wäre keine Voraussetzung der Stammzelltransplantation, oder doch? Weil ich das so verstanden hatte, dass das gar nicht – –

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Nein. Wir versuchen die Patienten in der bestmöglichen Konstitution eben dann wegen einer höheren Erfolgsrate zu transplantieren. Aber Patienten sind im Median eben etwa 65 Jahre alt, das heißt, die eine Hälfte älter, die andere Hälfte jünger. Auch da ist es so: Wenn man es letztendlich herunterbricht, dann kommt die allogene Stammzelltransplantation natürlich auch nur für einen kleineren Teil der Patienten zur Anwendung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe noch eine Frage, und zwar zu den KIT-Mutationen. Die häufigste Mutation ist ja die D816V-Mutation bei circa 80 Prozent der Patienten in der Studie. Sie haben dann eine Analyse durchgeführt, wobei Sie die Ergebnisse bei KIT-D816V-Positiven und -Negativen gegenübergestellt haben. Da hatten die 816V-Positiven ein medianes Überleben von 33,9 Monaten, wohingegen die Negativen ein medianes Überleben von zehn Monaten hatten. Ist denn bekannt, dass die KIT-D816V-Mutation ein prognostisch positiver Marker ist, oder muss man davon ausgehen, dass es da irgendwie einen prädiktiven Effekt gibt bei Midostaurin?

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Das ist auch eine sehr gute Frage aus dem biologischen Bereich. Es ist in der Tat so, dass eigentlich über 90 Prozent der Patienten diese KIT-D816V-Mutation tragen. Sehr viel gewichtiger ist aber hierbei das Thema, das vorhin schon einmal wegen der AML angeschnitten wurde, dass eben sehr viele Patienten nicht nur die KIT-D816V-Mutation haben, sondern diese Erkrankung nicht nur klinisch sehr komplex heterogen ist, sondern auch molekulargenetisch, und dass wir praktisch ähnlich wie bei der akuten Leukämie mehr oder weniger die gleichen Mutationen haben wie bei akuten Leukämien, die wahrscheinlich auch bei der akuten Leukämie für die Prognose eine erhebliche Bedeutung haben und bei der Mastrozytose eben umso mehr.

Deswegen ist eigentlich eher der Unterschied, ob ein Patient nur alleine KIT-D816V hat oder darüber hinaus solche Zusatzmutationen. Bei denjenigen Patienten, die alleine KIT-D816V haben, haben wir unter Midostaurin das mediane Überleben zum Teil noch gar nicht erreicht, währenddessen die Patienten mit den Zusatzmutationen ein deutlich schlechteres Überleben haben, von Ihnen beschrieben. Aber auch das haben wir mit einer historischen Kontrolle verglichen, dass sie immer noch besser sind als diejenigen Patienten, die mit anderen Medikamenten behandelt sind. Also, Sie können nicht sagen, der mit Zusatzmutation läuft unter Midostaurin schlechter; denn er läuft immer noch besser als mit jeder anderen Therapie.

Wir konnten dies alles in einer konsequenten Analyse und einer Publikation in 2017 wirklich graphisch zeigen. Außerdem kommt noch hinzu – das haben Sie vielleicht auch gemeint –, dass halt diejenigen, die dann auch ein Ansprechen auf molekularem Niveau haben, praktisch die allerbesten sind. Das ist aber natürlich eine retrospektive Selektion gewesen. Aber wir könnten jetzt auch retrospektiv herausarbeiten: Wer sind eigentlich die ganz guten Responder, und wer spricht eben nicht so gut darauf an?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Herr Kuhn? – Frau Bartz, bitte.

Frau Bartz: Ich habe noch eine Rückfrage zu den mediatorbedingten Symptomen. Sie wurden ja erst mit dem Amendment 2 eingeführt. Dementsprechend liegen natürlich nicht für die gesamte Population zu Studienbeginn Daten der mediatorbedingten Symptome vor. Meine Rückfrage bezieht sich auf die Analysepopulation, die Sie für die Auswertung herangezogen haben, hier konkret die PEP-Population. Meine Frage ist, warum Sie hier nicht die FAS-Population, also alle Patienten, die eine Studienmedikation erhalten haben, herangezogen haben. – Danke.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Das ist ebenfalls eine sehr gute Frage. – Auch das war ein absoluter Lerneffekt in der Studie, wirklich von uns Ärzten so vorangetrieben, weil wir eigentlich diese Besserung der Symptome beobachtet haben und das eigentlich so jetzt in der Art und Weise – – Zum Beispiel Diarrhö: Wir hatten Patienten mit zehnmal Diarrhö am Tag, und diese Patienten hatten nach vier Wochen keine Diarrhö mehr. Wir hatten aber de facto eigentlich keinen Bogen zur Dokumentation der Diarrhö. Das war ein totaler Lerneffekt, auch für andere Dinge wie Milzgröße, was ja auch ein Symptom ist, das sehr belastend ist.

Wir haben praktisch erst mit der Studie gemerkt, dass die Angelegenheit mit den Symptomen oft ein noch viel wichtigerer Faktor als eine klassische Remission ist. Ich meine, für den Patienten ist ein Anstieg des Hb-Wertes von 10 auf 11 nicht so wichtig wie der Umstand, dass er zum Beispiel keine Diarrhö mehr hat. Also, das war ein klarer Lerneffekt mit dem Ergebnis, dass es danach eingefügt wurde.

Wegen der primären Analyse von zunächst 116 Patienten, während nur 89 Patienten eingeschlossen wurden, sind wir immer wieder einmal kritisiert worden. Ich halte das für eine wahnsinnige Stärke dieser Studie. Schauen Sie, wir haben jeden einzelnen Patienten in einer solchen Sitzung wie hier in einem Study Steering Committee bei Diagnose und praktisch bei jedem Kontrollpunkt verfolgt und eben festgestellt, dass Patienten eingeschlossen wurden, die keine fortgeschrittene Mastozytose haben. Gerade dies wollten wir verhindern, um danach nicht für eine inhomogene Patientenpopulation kritisiert zu werden. Denn wenn da zum Beispiel zu viele Patienten mit indolenter Mastozytose eingeschlossen gewesen wären, wären zwar tolle Ansprechraten herausgekommen, aber dann hätte man anschließend gesagt: Na ja, ihr habt ja zu viele indolente Fälle da drin. Deswegen haben wir in dem Steering Committee dafür gesorgt, dass in der Tat absolut protokollgerecht nur diejenigen Patienten in dieser Studie sind, die dort wirklich hineingehören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert und Herrn Kuhn.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte noch auf ein Symptom eingehen, von dem ich gern gewusst hätte, welche Rolle es bei diesem Krankheitsbild spielt, den Juckreiz. Ist das ein sehr stark ausgeprägtes Symptom? Inwieweit ist das symptomatisch, bevor mit Midostaurin behandelt wurde, in den Griff zu bekommen gewesen, und welche Auswirkungen oder welchen Effekt hat das Midostaurin hierauf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Die indolente Mastozytose ist ja eine Erkrankung, die sehr häufig überhaupt erst über den Hautbefall diagnostiziert wird. Man nennt das Urticaria pigmentosa, und sie gibt es natürlich in unterschiedlicher Anzahl und unterschiedlichem Ausmaß auch bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. Aber so, wie ich das vorhin schon erwähnt habe, haben Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung eher weniger diesen Hautbefall, nur 40 bis 50 Prozent der Patienten, was einfach mit dem Phänotyp der Erkrankung zu tun hat. Trotzdem haben auch diese Patienten Juckreiz, und der Juckreiz gehört zudem zu den Symptomen, die a) konservativ schwer zu behandeln sind und die b) unter diesem Medikament bei vielen Patienten, wenn auch nicht bei allen, besser geworden sind. Wir mussten zum Beispiel schon noch bei dem einen oder anderen Patienten H1-Blocker, also Cetirizin, hinzunehmen; aber in der Regel gelang in dieser Gesamtkombinationstherapie auch eine gute bis sehr gute Kontrolle dieses Symptoms.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Nur eine ganz kleine Nachfrage. – Also, besser geworden im Vergleich zu Baseline, meinen Sie jetzt, zu den Ausgangswerten?

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Ja.

Frau Dr. Müller: Würden Sie normalerweise erwarten, dass es beim Juckreiz eine Besserung gibt im Verlauf, wenn Sie vorher andere Optionen hatten?

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Ja. Eine Standardtherapie ist natürlich der H1-Blocker. Aber, wie gesagt, der Juckreiz ist auch durchaus komplex, die reine Mastzellinfiltration als auch der Juckreiz als Mastzellrelease-Syndrom, zum Beispiel nach Einnahme oder insbesondere nach Essen. Viele Patienten haben ja auch Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Ich betrachte den Juckreiz bei dieser Erkrankung durchaus als komplexes Phänomen, also auch Juckreiz ohne Hautbeteiligung, kein Juckreiz mit Hautbeteiligung. Wir gehen ihn deshalb sozusagen im Gesamtkomplex zusammen mit allen anderen Symptomen an, und es spricht genauso gut an wie andere Symptome.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ja, zu diesen mediatorbedingten Symptomen habe ich auch noch einmal eine Rückfrage. Der pU hat ja vorhin auch ausgeführt, dass Sie sehen, dass sich die Symptome unter Midostaurin verbessern. Wenn ich mir jetzt die Daten in der Nutzenbewertung angucke, dann ondoliert das ja eher. Zum Beispiel sehen wir bei der Diarrhö, die Sie vorhin angesprochen haben, zu Baseline 35 Prozent, dann gehen wir herunter auf 25 Prozent, und zu Zyklus 24 sind wir dann wieder bei 41 Prozent. Bei Urticaria ist es genau dasselbe: 34 Prozent, 19 Prozent und hinten hinaus bei Zyklus 24 dann wieder 29 Prozent. Der Pruritus, auf den Sie vorhin angesprochen haben, scheint ja gar nicht zu profitieren; da geht es von 17 Prozent auf 22 und schließlich auf 33 Prozent. Sehen Sie das in der Klinik, dass bei den Patienten die Symptome unter Midostaurin-Behandlung nach 24 Zyklen wieder auftreten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Reiter.

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Ich muss das zweigeteilt beantworten. Der erste Teil ist, dass ähnlich wie Übelkeit und Erbrechen die Substanz auch die Nebenwirkung Diarrhö hat und dass es auch für mich, also jemanden, der nun viele Patienten gesehen hat, oftmals schwierig ist, diese beiden Dinge zu trennen: Ist es erkrankungsbedingt oder ist es medikationsbedingt?

Zu den anderen Dingen möchte ich sagen: Ich hätte mir die Verwendung von Symptom scores sehr gewünscht. Sie wissen, dass wir daran sehr viel arbeiten, um Symptome mittels Symptom scores überhaupt besser quantifizieren zu können. Wenn Sie mit so etwas arbeiten und das dem Patienten an zwei verschiedenen Tagen zeigen, dann kommen auch oft Unterschiede heraus. So, wie wir es halt geschafft haben, dann überhaupt ein Symptom assessment mit in die Studie einzubauen, so war es uns aber leider auch nicht zu 100 Prozent möglich, das alles so zu quantifizieren.

Mein Gefühl ist absolut, dass es quantitativ sehr viel besser wird; aber das habe ich vorhin auch schon beim Juckreiz gesagt. Es geht nicht ganz weg. Wir haben ja klinisch keine komplette Remission. Aber sehr viele Patienten leben einfach wirklich sehr, sehr viel besser, und ich würde mir wünschen, wenn es noch einmal ginge, dass ich auch ein solches Symptomscoring-System gehabt hätte, auch wenn ich durchaus um seine Schwächen weiß. Aber ich glaube, dass Sie jetzt die Absolutzahlen sehen, aber wahrscheinlich nicht die individuelle Verbesserung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Weitere Fragen sehe ich keine. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit zu Anwendungsgebiet A und B zum Schlusswort geben. – Bitte schön, Frau Schmidt.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Vielen Dank für die Möglichkeit – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so. Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Letzte Frage. Sie haben ja offenbar einige Ideen zur weiteren Therapieoptimierung in diesem Anwendungsgebiet. Wie konkret sind denn diese Ideen, und ist da etwas Vergleichendes dabei?

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Wir planen aktuell im Rahmen des europäischen Kompetenznetzwerkes für Mastozytose – das ist ein europaweiter Verbund, auch mit lockerer Assoziation von Kliniken in den USA – eine Phase-III-Studie, also als IIT, für den Einsatz von Midostaurin bei der symptomatischen indolenten systemischen Mastozytose; das wäre die erste Studie, die wir planen würden. Wir würden auch gerne, je nachdem, wie das dann alles geht – Sie wissen, Finanzierbarkeit ist heute ein wichtiges Thema –, eine Studie bei der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose durchführen, um einen Vergleich von Midostaurin versus Midostaurin plus Cladribine vorzunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Schmidt, zweiter Versuch.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Danke für die Möglichkeit, die Diskussion kurz zusammenzufassen. – Meines Erachtens hat die Diskussion gezeigt, dass Midostaurin in beiden Anwendungsgebieten, für die fortgeschrittene systemische Mastozytose und auch für die FLT3-mutierte AML, die Therapiesituation entscheidend verbessert. Wir haben in der ASM, in der systemischen Mastozytose, das erste Mal eine wirksame, zugelassene Therapie. Die Überlebensdaten in der akuten myeloischen Leukämie sind einzigartig. Somit kann man meines Erachtens abschließend sagen, dass durch die Gabe von Midostaurin in der AML deutlich mehr Patienten am Leben sind. Midostaurin zeigt damit eine bislang nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens, nämlich eine Verbesserung der Heilungsrate von Patienten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank, Frau Schmidt, für diese Zusammenfassung. – Danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was heute hier diskutiert wurde, nun natürlich zu bewerten haben. – Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12.30 Uhr