



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Midostaurin (D-991)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. März 2024
von 12:45 Uhr bis 13:49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Merker
Herr Dr. Ehness
Herr Hentschke
Frau Dr. Docter

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Bullinger
Herr Prof. Dr. Röllig

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

Frau Dr. Meyer
Frau Fischer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Weidl
Frau Riediger-Röhm

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma GmbH**:

Frau Zimmermann
Frau Yah

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Glogger
Herr Kirschner

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir beginnen jetzt mit der Nachmittagssitzung. Wir sind bei 4.1.4 Midostaurin zur Behandlung Erwachsener mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie mit FLT3-Mutation. Wir haben es mit einem Orphan zu tun, das jetzt in der regulären Bewertung ist, weil die 30-Millionen-Euro-Grenze überschritten wurde. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 9. Februar dieses Jahres zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, Astellas Pharma, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Servier und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma müssten anwesend sein: Frau Merker, Herr Dr. Ehneß, Herr Hentschke und Frau Dr. Docter, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Professor Dr. Bullinger und Herr Professor Dr. Röllig – Fragezeichen –, für Daiichi Sankyo Deutschland Frau Dr. Meyer und Frau Fischer, für Servier Deutschland Herr Dr. Weidl und Frau Riediger-Röhm, für Astellas Pharma Frau Zimmermann und Frau Yah, für Bristol-Myers Squibb Frau Glogger und Herr Kirschner sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist sonst noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach starten wir in die Frage- und-Antwortrunde. Wer macht das für Novartis?

Frau Merker (Novartis): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Merker, Sie haben das Wort.

Frau Merker (Novartis): Danke. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung heute zur Anhörung für den Wirkstoff Midostaurin. Ich möchte Ihnen zunächst das Team vorstellen, das mit mir an der Anhörung teilnimmt. Neben mir sitzt Frau Katrin Docter aus dem Bereich Market Access. Frau Docter war für das Dossier zuständig. Daneben sitzt Herr Christian Hentschke für Fragen zur Statistik, und außen sitzt Herr Rainer Ehneß aus dem Bereich Medizin. Mein Name ist Katharina Merker. Ich vertrete ebenfalls den Bereich Market Access.

Heute geht es um Midostaurin, und zwar im Anwendungsgebiet der akuten myeloischen Leukämie mit FLT3-Mutation. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine seltene, bösartige Erkrankung. Wenn sie nicht behandelt wird, führt diese Krankheit innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Seit der Zulassung von Midostaurin im Jahr 2017 hat sich für diese Patienten die Therapiesituation dramatisch verbessert. Midostaurin ist die erste zielgerichtete Therapie, die Patienten mit neu diagnostizierter AML und FLT3-Mutation eine reelle Chance auf Heilung ermöglicht. Dies war zuvor ausschließlich mit einer Stammzelltransplantation möglich und das auch nur bei wenigen Patienten. Aufgrund der herausragenden klinischen Daten hat sich Midostaurin innerhalb kürzester Zeit zur Standardtherapie für die Patienten im Anwendungsgebiet etabliert. So steht es in allen Leitlinien.

Vor Midostaurin galten AML-Patienten mit FLT3-Mutation als Hochrisikopatienten. Mit Midostaurin haben diese Patienten inzwischen nur noch ein mittleres Risiko. Für die Patienten bedeutet dies, dass sie weniger Angst vor einem Rückfall ihrer lebensbedrohlichen Erkrankung haben müssen und nun eine bessere Chance auf Heilung haben. Schon in der

ersten Nutzenbewertung war die Evidenzlage mit den Fünfjahresergebnissen der RATIFY-Studie so überzeugend, dass der G-BA den potenziell kurativen Behandlungseffekt von Midostaurin anerkannt und mit einem beträchtlichen Zusatznutzen gewürdigt hat.

Warum sind wir heute erneut hier? Die aktuelle Neubewertung erfolgt aufgrund formaler Veränderungen für Orphan Drugs im Rahmen des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes. Die Umsatzschwelle für Orphan-Arzneimittel wurde hier fast halbiert. Wir wurden daher aufgefordert, den Zusatznutzen für Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erneut nachzuweisen. Im letzten Nutzenbewertungsverfahren wurde Midostaurin aufgrund der Fünfjahresdaten ein beträchtlicher Zusatznutzen zugesprochen. Wir sind froh, dass uns heute die Zehnjahresergebnisse derselben Studie vorliegen.

Was zeigen diese Zehnjahresdaten? Wir haben sogar nach zehn Jahren noch einen statistisch signifikanten Effekt im Overall Survival. Sie zeigen die deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, den der G-BA schon in der ersten Bewertung festgestellt hat. Der kurative Behandlungseffekt von Midostaurin hat sich bewiesen. Der Nutzen von Midostaurin ist deutlich, sowohl auf der Basis der Evidenz einer randomisiert kontrollierten Studie, als auch auf der Basis langjähriger Versorgung im Versorgungsalltag. Allerdings bewertet das IQWiG die vormals anerkannten Studienergebnisse aus formalen Gründen als nicht geeignet und damit den Zusatznutzen nicht mehr als beträchtlich, sondern als nicht belegt.

Wir haben im Rahmen der Stellungnahme daher aufgezeigt, wie der tatsächliche klinische Wert von Midostaurin auch im formalen Rahmen des AMNOG abgebildet werden kann. Diese Argumente möchte ich Ihnen nachfolgend gerne kurz erläutern: Die dreistufige Therapiestrategie aus Induktion, Konsolidierung und Erhaltung fußt auf den Daten der RATIFY-Studie. Mit Midostaurin hat dieses Schema Einzug in die Behandlungsempfehlungen gehalten.

Schauen wir uns die drei Phasen der Strategie einmal an: Die erste Phase ist die Induktionsphase. Das Ziel dieser Phase ist die komplette Remission. Hier wird die Weiche für eine kurative Therapie gestellt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese wichtige erste Phase ist die Chemotherapie allein. Diese wurde in der Studie adäquat umgesetzt. Nach der Induktion folgt die zweite Phase, die sogenannte Konsolidierungsphase. Diese dient der Aufrechterhaltung der Remission. Hier kann sich der behandelnde Arzt patientenindividuell für eine medikamentöse Therapie oder eine allogene Stammzelltransplantation entscheiden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese wichtige zweite Phase, die patientenindividuelle Therapie, wurde in der Studie ebenfalls hinreichend umgesetzt. Diese beiden ersten Phasen sind für den Patienten die entscheidenden. In diesen Phasen stellt sich für ihn die Weiche, ob er erfolgreich auf seine Therapie anspricht oder nicht. Hier kann der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zweifelsfrei belegt werden. An diese beiden Phasen schließt die dritte Phase, die Erhaltungsphase, an. Diese Phase dient dazu, den in den ersten beiden Phasen erzielten Therapieerfolg zu festigen und zu erhalten. Die Erhaltungsphase entstand erst durch die Einführung von Midostaurin und wurde durch die Zulassungsstudie RATIFY definiert.

Nur für diese Phase gibt es jetzt neben Midostaurin weitere Optionen für einen Teil der Patienten im Anwendungsgebiet in speziellen Therapiesituationen. Dies ändert nichts daran, dass Midostaurin Basis- und Therapiestandard in allen drei Phasen der therapeutischen Gesamtstrategie ist und sich eine Erhaltungsphase nur an eine erfolgreiche Induktion und Konsolidierung anschließen kann.

Lassen Sie mich noch einmal zusammenfassen: Erstens. Es kommt auf den Start an. Der Effekt der therapeutischen Gesamtstrategie ist auf die Tiefe der Remission in Induktion und Konsolidierung zurückzuführen. Hier werden die Weichen für die Heilung gestellt. Midostaurin stellt hier vereinfacht gesagt diese Weichen signifikant besser auf das Gleis in Richtung Kuration. Zweitens. Aus dem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der

letzten Phase, der Erhaltungsphase, kann sich eine Unsicherheit in der Bewertung des Zusatznutzens ergeben. Dieser Unsicherheit steht die Evidenz in der Induktions- und Konsolidierungsphase gegenüber.

In der Bewertung ist die Unsicherheit zu klein, um den Zusatznutzen von Midostaurin über alle Phasen der Therapie und für alle Patienten infrage zu stellen. Die RATIFY-Studie, jetzt mit den Zehnjahresdaten, ist also geeignet, den enormen klinischen Wert im formalen Rahmen der neuen Nutzenbewertung abzubilden. Daher sind wir der Meinung, dass Midostaurin auch weiterhin mit einem Zusatznutzen bewertet werden kann. – Vielen Dank, wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Merker, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker und betrifft die zVT. Sie haben in Ihrer Stellungnahme umfangreich zur zVT Stellung genommen und führen darin aus, dass sich die Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von Midostaurin auf Personen mit den novo AML beschränken. Von daher sehen Sie liposomales Daunorubicin/Cytarabin nicht als Teil der zVT an. Sie sagen, das müsste eigentlich heraus. Zudem merken Sie an, dass bezüglich der Erhaltungsphase die Nennung von beobachtendem Abwarten für Personen ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation eigentlich nicht zutreffend sei. Hieraus abgeleitet ergeben sich für mich zwei Fragen: Wie werden zum einen in der klinischen Versorgungspraxis, im Versorgungskontext Personen mit einer t-AML oder AML-MRC, die eine FLT3-Mutation aufweisen, tatsächlich behandelt? Und, das hat Frau Merker zum Schluss angesprochen: Welchen Stellenwert hat das beobachtende Abwarten für die Erhaltungsphase im vorliegenden Anwendungsgebiet, auch konkret bei Personen mit einer FLT3-TKD-Mutation? – Herr Professor Wörmann hat sich gemeldet. Zuerst Herr Professor Wörmann, danach Herr Professor Bullinger.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. Ich kann anfangen, damit wir den Überblick haben. Der Grundgedanke, den wir haben, ist, dass Patienten mit sogenannter sekundärer AML entweder nach einer Vortherapie oder mit myelodysplastischen Veränderungen als Hochrisiko eingestuft werden, anders als das, was wir jetzt mit dieser Erkrankung im Median machen. Das heißt, wann immer möglich, werden diese Patienten hinterher einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt. Das macht ein komplett anderes Konzept oder weitgehend anderes Konzept. Deshalb fällt es uns schwer, das in diese Gruppe mit hineinzutun. Dazu passte dann, was wir angemerkt haben, dass das von Ihnen bewertete liposomale Präparat Daunorubicin und Cytosinarabinosid eben speziell für diese Hochrisikogruppe der sogenannten sekundären AML, also nach Vortherapien oder mit diesen myelodysplastischen Veränderungen, passt und deswegen sehen wir das auf einer anderen Schiene.

Dazu passt vielleicht noch die Ergänzung, dass die Patienten nach allogener Stammzelltransplantation inzwischen etwas anders behandelt werden. Sie haben beim BfArM ein Gutachten zum Off-Label-Use von Sorafenib in Auftrag gegeben, das wir schon regelhaft einsetzen, das auch von den Kostenträgern regelhaft übernommen wird. Ich habe noch nicht die Expertise unterschrieben, aber sie ist so gut wie fertig und wir werden sagen, dass Sorafenib eine gute Alternative ist. Aber das ist speziell diese Gruppe der Patienten nach der allogenen Stammzelltransplantation. Deshalb würden wir hier für die Induktion das liposomale Präparat herausnehmen. Bei der Erhaltungsphase können wir kritisch sagen, da ist das orale Azacitidin eine Alternative. Das ist neu, auch das haben Sie hier bewertet. Das heißt, für das Erhaltungsphasekonzept haben wir keinen Vergleich von Midostaurin gegenüber diesem anderen akzeptierten Standard. – Jetzt darf Lars Bullinger mir widersprechen bzw. mit Daten ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Professor Bullinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Herrn Wörmann würde ich natürlich nicht widersprechen. Für die sekundären AML stimmt es auf jeden Fall. Für die MDS-Assoziierten, für die Therapie-Assoziierten weiß man aber mittlerweile, dass sie sich von der Biologie her eher so verhalten, wie die Genetik oder die Molekulargenetik ist, und dass sie nicht per se immer schlecht laufen müssen, sodass wir die heute schon genotypspezifisch behandeln würden. Wenn eine therapieassoziierte AML eine FLT3-Mutation hätte, würde man dem auch Midostaurin geben. Von daher würden wir vielleicht die Therapieassoziierten herauslassen und nicht die mit der MDS-Vorgeschichte, bei denen das seltener der Fall ist. Ansonsten stimme ich mit allem überein, was Herr Wörmann gesagt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bullinger. Ich frage jetzt noch einmal: Herr Professor Röllig, sind Sie mittlerweile zugeschaltet? – Nein, das scheint nicht der Fall zu sein. Dann die Frage in die Runde: Wer möchte Fragen stellen? – Frau Wenzel-Seifert von der DKG und dann Frau Müller von der KBV.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine Nachfrage zum Verständnis. Wir haben bei den Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation das Sorafenib und das beobachtende Abwarten benannt. Ich habe, ehrlich gesagt, noch nicht ganz verstanden, warum das beobachtende Abwarten aus Ihrer Sicht wegfällt. Vielleicht können Sie das noch einmal genauer erläutern? Das ist mir nicht ganz klar geworden.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben von Ihnen den Auftrag bekommen, Sorafenib nach allogener Stammzelltransplantation zu bewerten. Die Grundlage dessen, was gerade beim BfArM in der Off-Label-Experten-Kommission läuft, sind zwei randomisierte Studien. Die eine Studie ist die von Andreas Burckhardt aus Gießen geleitet. Die zweite ist eine chinesische Studie, eine etwas größere Studie. Beide wurden gegenüber Nichttherapie verglichen. Beide zeigen einen signifikanten Vorteil zugunsten der Intervention. Die im deutschen Versorgungskontext durchgeführte Studie ist etwas kleiner. Die chinesische Studie zeigt fast direkt überlappende Ergebnisse. Das ist genau dieses Patientenkollektiv gewesen. Wir in der Versorgung kannten diese Daten schon seit vier bis fünf Jahren und haben uns entsprechend verhalten. Das wird jetzt hoffentlich auch bei Ihnen durchgehen. Es ist etwas schwierig, wenn Sie Ihre eigenen Entscheidungen präjudizieren müssen. Aber da wir das Gutachten erstellt und vor vier Wochen intensiv in der BfArM-Kommission diskutiert haben, glaube ich, dass ich das in dieser Art hier vorstellen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Wenzel-Seifert hat eine Nachfrage dazu.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielleicht einmal ganz konkret: In diesen Studien sind meines Wissens nur Patienten mit einer ITD-Mutation, FLT3-ITD eingeschlossen. Das ist der Grund, warum wir das beobachtende Abwarten für diejenigen abgespalten haben, die diese ITD-Mutation nicht haben. Die Frage wird sich erledigen, wenn nur Patienten mit einer FLT3-ITD transplantiert würden und die mit der TDK nicht. Das ist die nächste Frage, die ich habe. Wir sehen augenblicklich aus der Wertung, dass es, selbst wenn das OLU-Verfahren jetzt so läuft, wie es hoffentlich läuft, nur um die Patienten mit der FLT3-ITD geht. Dann bleiben immer noch die mit der TDK. Die Frage ist: Was ist mit denen? Für die hatten wir das beobachtende Abwarten festgelegt. Aber vielleicht stellt sich das nicht, weil die vielleicht nicht transplantiert werden. Das ist die Frage, die dazu noch zu beantworten wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. Wer möchte dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Kann ich vielleicht etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Herr Bullinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Die Tyrosinkinase-Domäne-Mutationen sind in der Vergangenheit prognostisch nicht ungünstig gewesen. Das war der Grund, warum es nicht zwingend die Empfehlung gab, die zu transplantieren. Per se sind Nichthochrisikopatienten, die in eine allogene Transplantation gehen, hinterher nicht zwingend erhaltungstherapiebedürftig. Dementsprechend war da die Empfehlung eine andere als bei den internen Tandemduplikationen. Ich weiß nicht, ob das Ihre Frage ein Stück weit beantwortet hat. Aber heutzutage ändert sich die ganze Behandlung ein wenig. Wir wissen, dass die messbare Resterkrankung eigentlich die Hauptdeterminante ist, ob wir jemanden transplantieren müssen oder nicht, sodass wir heute sagen würden, wenn jemand mit einem hervorragenden Ansprechen auf die Induktions- und Konsolidierungstherapie in Kombination mit Midostaurin MRD-negativ wird, dass er nicht mehr zwingend transplantiert werden muss.

Die Empfehlungen sehen jetzt so aus, dass ein MRD-negativer, FLT3-ITD-positiver Patient, der keine andere Hochrisikoveränderung hat, nicht mehr zwingend transplantiert werden muss. Das ist in den aktuellen Leitlinien von 2022 so verankert, den European LeukemiaNet Guidelines, in denen praktisch der Einsatz von Midostaurin seit 2017 dazu geführt hat, dass FLT3-ITD nicht mehr per se eine Hochrisikoooperation ist, die zwingend transplantiert werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Bullinger. – Ergänzung, Herr Wörmann oder Haken dran?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein. Wenn ich direkt auf Frau Wenzel-Seifert eingehe: Es bleibt eine kleine Gruppe von Patienten, die transplantiert sind, die potenziell genau nicht in diese Mutationsgruppe hineinpassen. Das ist aber eine sehr kleine Gruppe von Patienten. Ist das das, worauf Sie hinaus wollen? – Danke für das Nicken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, okay? – Alles klar. Jetzt Frau Müller, dann Herr Kranz vom IQWiG. Zunächst Frau Müller von der KBV.

Frau Dr. Müller: Das dauert immer. Ich habe wieder Probleme gehabt, ins normale Webex hineinzukommen. Ich bin überwiegend drin. – Vielen Dank, das hat das für mich geklärt. Es gibt in der Erhaltung noch eine Watch-and-Wait-Gruppe. Watch-and-Wait in der Erhaltung heißt keine Erhaltung, was Sie ausgeführt haben, dass sie auch nicht zwingend notwendig ist, aber sie ist sehr klein. Das habe ich so verstanden.

Ich wollte eine allgemeinere Frage stellen, die auch an die Fachgesellschaften geht. Können Sie noch einmal zum aktuellen Stellenwert von Midostaurin in der Erstlinientherapie der AML ausführen, vielleicht auch differenziert nach Induktion und Konsolidierung und separat nach Erhaltung? Welcher Stellenwert ist das? Die Erstbewertung liegt fast sechs Jahre zurück. Ist Midostaurin jetzt der Standard, wie wir es den Leitlinien entnehmen, und das getrennt nach den verschiedenen Phasen? Das wäre für uns sehr hilfreich. Wir haben hier das Problem, dass wir wegen Überschreitung der 30 Millionen Euro eine Rebewertung gegenüber der zVT, wie sie sich ohne Midostaurin darstellt, haben wollen. Die Frage ist: Wie gehen wir in dieser schwierigen Situation damit um?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann oder Herr Bullinger?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Ich kann anfangen. Midostaurin ist auf jeden Fall die Kombination von Cytarabin oder einem Azacitidin mit Midostaurin und mittlerweile der Therapiestandard für alle FLT3-mutierten AML-Patienten in der Induktion, und in der Konsolidierung wird es dazugegeben. Für die Hochrisikopatienten, die einer allogenen Transplantation zugeführt werden, ist die Frage mit der Erhaltung. Das haben wir schon besprochen. Für die anderen, die nicht in den Transplant gehen können, würden wir eine Midostaurin-Erhaltung empfehlen. Wenn sie Midostaurin nicht vertragen, würde für sie eine

Erhaltungstherapie mit dem oralen Azacitidin infrage kommen, wobei wir eher die zielgerichtete Therapie, wenn man ein Target hat, favorisieren würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ergänzung, Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das zusammenfassen: Die Antwort auf Frau Müllers Frage, ob es der Standard ist oder nicht, ist ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das war sehr eindeutig. Eine Studie gegen diesen Komparator, den Sie fordern, würde wahrscheinlich – Ich frage Sie einmal: Könnten Sie heutzutage noch so eine Studie durchführen, was wir sehen wollen, gegen die Komparatoren, oder wäre das unethisch? Vielleicht etwas überspitzt gesagt, danach habe ich noch eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei Herr Bullinger und Herr Wörmann nicht Ethikkommission sind, aber sie haben natürlich Ethik.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ethik ist unser zweiter Vorname. – Der kritische Punkt ist: Sie stellen zwei Fragen, Frau Müller. Die erste Frage ist, ob das, was Herr Professor Bullinger gesagt hat, ob wir bei der sehr kleinen Gruppe der Patienten mit t-AML noch einmal eine randomisierte Studie machen würden, ob Midostaurin denselben Effekt hat. Das ist, glaube ich, schwierig. Sie haben die s-AML-CG-Daten gesehen, wo sekundäre Leukämien oder therapieassoziierte Leukämien verglichen wurden. Da ist die Zahl der Patienten die infrage kommen würden, relativ klein. Dann wäre die Frage, ob wir in der Erhaltungstherapie noch einmal randomisieren würden, Midostaurin gegen Azacitidin oral. Ich glaube, theoretisch wäre das denkbar, aber der Unterschied ist zumindest statistisch nicht sehr groß. Das heißt, wir würden eine extrem große Population von Patienten brauchen. Jetzt muss Herr Professor Bullinger das ergänzen. Wenn wir uns überlegen würden, wo wir in die Verbesserung der Prognose investieren, ist es, glaube ich, eher in die gezielte Therapie ganz vorne, als dass wir Tausende von Patienten in die Erhaltungstherapie randomisieren würden.

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Dem stimme ich zu, so eine Studie wäre extrem schwierig umsetzbar, im Prinzip nicht machbar.

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

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das war eine wichtige Auskunft für mich. Was Sie im Nebensatz gesagt haben, Professor Wörmann, dass sozusagen eine Studie, die nur den Effekt von Midostaurin in der Erhaltung untersucht – wie hier in der RATIFY-Studie gegen Watch and Wait, gegen die aktiven Komparatoren, also speziell gegen orales Azacitidin/Sorafenib sehen wir eher nicht so –, vermutlich einen kleinen Effekt haben würde. Das führt mich im Gegenzug zu der Frage: Wir haben das Problem vor allem in der Erhaltungstherapie. Wir haben hier neue aktive Optionen in der Induktion und in der Konsolidierung mit Abstrichen – wir kommen vielleicht nachher noch einmal darauf zurück, wann transplantiert wird und wann nicht –, da hat das IQWiG ja Kritik, aber die zVT ist zumindest teilweise umgesetzt, in der Erhaltung nicht, weil damals diese anderen Optionen noch nicht Standard waren.

Jetzt haben Sie gesagt, dass der Effekt, den Sie erwarten würden, relativ gering ist. Die Frage ist: Würden Sie – das ist eine sehr delikate Frage – die Ergebnisse dieser Studie, die einen OS-Vorteil und einen Vorteil im Event-Free-Survival in der für die meisten Patienten noch proaktiven Situation gezeigt haben, unter den Bedingungen der heute verfügbaren Alternativen in der Erhaltung trotzdem für ausreichend aussagekräftig halten? Wie groß schätzen Sie den Effekt der Erhaltung in dem Gesamtkonzept ein – auf das OS, auf das EFS? Das ist wahrscheinlich eine schwierige Frage, Sie müssen sie auch nicht beantworten, aber weil Sie es in einem Nebensatz erwähnten.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für die Frage. Glücklicherweise sind wir schon im Frühling, die Zeit für Glatteis ist vorbei, aber man kann es einmal versuchen, die Experten darauf zu führen. Mein Verständnis ist genau das, was Professor Bullinger gesagt hat. Wir reden über eine Gruppe von Patienten, die eine komplette Remission hat, die heute MRD-negativ ist, damit auf das, was wir am Anfang gemacht haben, exzellent angesprochen und eine hohe Chance hat, in Remission zu bleiben. Dann ist Midostaurin die gezielte Therapie, die fortgeführt wird, weil das den Patienten in diese für ihn glückliche Situation gebracht hat. Die Alternative ist die kleine Gruppe, die das entweder nicht mehr möchte und auf oral wechseln möchte. Dafür hätten wir jetzt eine Alternative, die aber speziell nicht gegen Midostaurin randomisiert wurde. Besser kann ich es im Moment nicht beschreiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bullinger, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Ich glaube, das hat etwas für Verwirrung gesorgt. Wir zweifeln beide nicht den Stellenwert der Erhaltungstherapie an, aber der Unterschied zwischen den zwei Erhaltungstherapien wäre so gering, dass die Fallzahl so groß sein müsste, um das herauszuarbeiten. Den Punkt wollte ich noch klarstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, okay?

Frau Dr. Müller: Ja, danke. Das ist genau das, was ich meinte, den Unterschied zwischen dieser Erhaltungstherapie. Wir sind in einer relativ schwierigen Situation. Ich habe noch eine weitere Frage, aber ich lasse erst einmal die anderen vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich jetzt Herrn Kranz vom IQWiG, Frau Wernicke, GKV, Frau Holtkamp, PatV, Frau Wenzel-Seifert und dann noch einmal Frau Müller. Bitte schön, Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir haben heute die Situation, dass wir über eine relativ alte Studie sprechen. Die Rekrutierung für die RATIFY-Studie hat im Jahr 2008 begonnen und war im Jahr 2010 abgeschlossen. Wir haben hier einen Zeitraum von knapp 16 Jahren zwischen Studienbeginn und heute. In einem solchen Zeitraum ergeben sich in der Medizin regelhaft neue wissenschaftliche Erkenntnisse. Diese neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse sieht man deutlich, wenn man die DGHO-Leitlinien von 2010, 2017 und 2022 nebeneinander legt. Deshalb habe ich einige Fragen an die Kliniker, die diese Entwicklung begleitet und vorangetrieben haben. Es ist so, dass gemäß der zVT festgelegt wurde, dass die Patientinnen und Patienten in der Konsolidierungsphase eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten erhalten sollten.

In der Studie RATIFY wurde 2010 die Fallzahlplanung angepasst, da deutlich mehr Patientinnen und Patienten eine Stammzelltransplantation bekommen haben als ursprünglich angenommen. Es gab offensichtlich schon zu Beginn dieser Studie eine gewisse Dynamik bei der Stammzelltransplantation. Daher meine Frage: Inwiefern ist eine Therapie mit einer Stammzelltransplantation im Jahr 2008 überhaupt noch mit einer Stammzelltransplantation im Jahr 2024 vergleichbar? Haben sich die Kriterien für oder gegen eine Stammzelltransplantation bei der AML, zum Beispiel in Bezug auf die Patienteneignung, die Verfügbarkeit von Spendern oder notwendiger Diagnostik – Sie haben gerade die MRD-Negativität angesprochen – seit Beginn der Studie RATIFY vor 14 bis 16 Jahren verändert? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte dazu etwas sagen? Herr Wörmann, Herr Bullinger? – Herr Bullinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Das waren jetzt viele Fragen. Ich weiß nicht, wo ich anfangen soll. Ich glaube, die Tatsache, dass man sieht, dass sich das Transplantverhalten schon während der Studie verändert hat, zeigt, dass Midostaurin ein extrem wirkungsvolles Medikament ist, das es uns ermöglicht hat, mehr der Patienten mit damals noch einer

Hochrisiko-AML in eine kontrollierte Erkrankung zu überführen, die man dann transplantieren kann. Daher kommt auch einer der großen Nutzen von der Hinzunahme der Tyrosinkinaseinhibitoren, insbesondere auf das verbesserte Gesamtüberleben. Ansonsten hat sich, was die Transplantationen angeht, in den 14 Jahren zum Glück einiges verbessert. Das ist aber hauptsächlich im Hinblick auf verbessertes Management von Infektionen zurückzuführen. Man kann die GvHD besser eindämmen, sodass die therapieassoziierte Mortalität ein wenig heruntergedrückt werden konnte. Auf der anderen Seite ist sie immer noch so hoch, dass wir jetzt sagen, wenn einer mit einer zielgerichteten Therapie exzellent anspricht und MRD-negativ wird, dann müssen wir den nicht zwingend gleich dem Risiko aussetzen, sondern wir haben dann einen Marker, den wir monitoren können, und wir haben eine hohe Chance, den mit den potenten Kinase-Inhibitoren, die für die Salvage-Therapie zugelassen sind, das Gilteritinib, was auch gut tut, wenn einer nach Midostaurin rezidiert, dass man den gut in eine zweite komplette Remission bringen kann und dann in einer solchen Situation noch transplantiert. Das heißt, da sind die Daten ganz gut, dass man sie nicht zwingend transplantieren muss, weil sie dann keinen Gesamtüberlebensvorteil haben.

Auf der anderen Seite kann man die Rezidivrate durch die frühe Transplantation herunterdrücken, aber sie kommt immer noch auf Kosten der erhöhten therapieassoziierten Mortalität, sodass es sich im Gesamtüberleben nicht auszahlt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Herr Wörmann, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erst einmal der Dank an Herrn Kranz, dass Sie die von mir an meinem Laptop entworfenen Algorithmen von *Onkopedia* für die AML so sorgfältig studiert haben, dann hat sich der Aufwand gelohnt. – Ich glaube, der kritische Punkt, den wir gerade indirekt gesagt haben, ist, dass die Anzahl der Patienten grundsätzlich für die Transplantation nicht gestiegen ist, sondern potenziell heruntergeht. Der Unterschied ist, dass wir jetzt potenziell ältere Patienten transplantieren, weil wir die Toxizität besser beherrschen können. Insofern gibt es eine Verschiebung. Ich glaube, es gibt Entitäten, bei denen das stärker ist, als bei dieser Untergruppe, was auch die Zahlen angeht.

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

Herr Dr. Kranz: Vielen Dank für diese Einordnung. Ich habe eine Folgefrage dazu. Wir haben die zVT und die Leitlinienempfehlungen so verstanden, dass nach dem Erreichen einer Komplettremission in der Induktionsphase entweder eine allogene Stammzelltransplantation oder die Hochdosischemotherapie als Konsolidierungstherapie eingesetzt werden. Das war auch, glaube ich, 2010 schon die Empfehlung. Jetzt geht aus den Angaben des pU im Stellungnahmeverfahren hervor, dass in der Studie RATIFY circa 80 Prozent der Patientinnen und Patienten mit Stammzelltransplantation diese erst nach Abschluss der Konsolidierungstherapie mit einer Hochdosischemotherapie erhalten haben. Daher ist meine Frage: Ist es in der klinischen Praxis heutzutage üblich, eine Stammzelltransplantation nach der Konsolidierungstherapie mit einer Hochdosischemotherapie durchzuführen, obwohl man eigentlich durch die Hochdosischemotherapie bereits eine Komplettremission erreicht hat?

Wir haben das in den Leitlinien, wie gesagt, immer so verstanden, dass es eine Alternativoption in der Konsolidierungsphase ist. Man macht entweder eine Stammzelltransplantation oder eine Hochdosischemotherapie, aber nicht hinterher aufeinanderfolgend in einer solchen Häufigkeit noch eine allogene Stammzelltransplantation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. Wer möchte?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Es ist vielleicht verwirrend, was Konsolidierung bedeutet. Meistens bekommen die Patienten einen Induktionszyklus. Dann sieht man, die sprechen extrem gut an, die sind Kandidaten für eine Transplantation. Dann braucht aber die

Transplantationsvorbereitung, bis man einen Spender hat und die transplantieren kann, eine Vorlaufzeit von sechs bis acht Wochen. In der Zeit können Sie den Patienten nicht unbehandelt lassen. Das heißt, Sie machen meistens einen ersten Konsolidierungszyklus und gehen dann in die Transplantation. Das wäre für uns keine Konsolidierung, sondern in dem Sinne eine Bridge to Transplant und das Konzept des Transplants, während wenn man von dem richtigen Konsolidierungskonzept mit einer hohen Ara-C-Dosis spricht, dann wären das bei uns vier Zyklen von der Konsolidierungstherapie und nicht nur einer, den die Patienten in aller Regel bekommen, um auf die Transplantation vorbereitet werden zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Jetzt Frau Merker vom pU dazu.

Frau Merker (Novartis): Wir haben gerade im Chat kommentiert, dass wir etwas ergänzen wollten, aber das hat sich nach der Antwort von Herrn Bullinger erübrigt. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. Danke schön. Dann Herr Kranz noch einmal.

Herr Dr. Kranz: Dann hätte ich eine Rückfrage an den pU. In ihrer Stellungnahme liest sich das so, als hätten die Patientinnen und Patienten die Stammzelltransplantation nach Abschluss der Konsolidierungsphase erhalten, also nach Abschluss der vier Therapiezyklen in der Konsolidierungsphase. Ist das so der Fall? Dann entspricht das nicht dem, was Professor Bullinger gerade ausgeführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Merker.

Frau Merker (Novartis): Vielen Dank. Frau Docter wird dazu etwas sagen.

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

Frau Dr. Docter (Novartis): In der RATIFY-Studie war die Stammzelltransplantation ab dem Erreichen einer Komplettremission immer eine Möglichkeit für die Patienten. In der retrospektiven Analyse können wir sehen, dass sehr viele Patienten, sogar überraschend viele Patienten im Vergleich zur Fallzahlplanung diese Option bekommen haben. Allerdings kann man sich gut vorstellen, dass sich zum Beispiel aufgrund der Suche nach einem Spender oder so diese Option später erst ermöglicht hat. Das heißt, es gibt Patienten, die direkt in CA1 eine Stammzelltransplantation erhalten haben, und es gibt Patienten, die weiter im RATIFY-Schema behandelt wurden und diese später erhalten haben. Die gibt es beide. Wir haben versucht, das in der Stellungnahme maximal transparent zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Das beantwortet meine Frage nur so halb, weil die Frage ist: Hat ein Großteil dieser Patientinnen und Patienten, die eine Stammzelltransplantation in der Konsolidierungsphase erhalten haben, die Konsolidierungsphase vollständig durchlaufen, oder haben sie, wie Professor Bullinger eben ausgeführt hat, eine Art von Bridging bekommen, bis eine Stammzelltransplantation zur Verfügung stand? Dazu wäre meine Rückfrage an die Kliniker: Geht das heutzutage potenziell schneller? Finden Sie schneller Spender? Ist es eine Frage der Übertragbarkeit, ob das, was 2008 bis 2010 in der Studie gemacht wurde, noch dem entspricht, was heutzutage im Versorgungskontext abläuft?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Was die Spenderverfügbarkeit angeht, sind wir leider nicht viel schneller als damals. Da hat sich wenig geändert. Das Vorgehen entspricht genau dem heutigen. Ich glaube, da ist wahrscheinlich irgendwo ein Missverständnis. Das war auch schon während der RATIFY-Studie so, wenn jemand transplantiert werden sollte, dann hat er in aller Regel einen Konsolidierungszyklus bekommen, selten zwei. Mehr als zwei macht man eigentlich nie, weil dann die kumulative Toxizität viel zu hoch wird, weil Sie die Patienten meist intensiv konditionieren. Dann ist das Risiko zu hoch.

Die Patienten, die eine volle Konsolidierung durchlaufen, werden im Anschluss nie transplantiert. Da entscheidet man sich wirklich nach der Induktion oder Transplant ja, nein.

Dann bekommen sie maximal ein bis zwei weitere Zyklen, meistens einen. Alle anderen, die eine komplette Konsolidierung durchlaufen haben, werden im Rezidiv transplantiert, also in einer zweiten kompletten Remission. Da hat sich das Vorgehen zu damals nicht verändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Ich habe ansonsten nur noch eine Frage zur Erhaltungstherapie. Das hat Frau Müller gerade angesprochen. In der RATIFY-Studie ist es so gewesen, dass in der Erhaltungsphase nur Placebo gegeben wurde, sofern die Patientinnen und Patienten nicht stammzelltransplantiert worden sind. Was die Patientinnen und Patienten nach der Stammzelltransplantation bekommen haben, wissen wir schlicht nicht. Das hat der pU nicht vorgelegt, aber es ist potenziell davon auszugehen, dass diese Patientinnen und Patienten damals keine weitere Therapie erhalten haben. Ab dem Jahr 2020 wurden die Publikationen veröffentlicht, die die Erhaltungstherapie mit Sorafenib nach der Stammzelltransplantation oder mit Azacitidin nach einer Hochdosischemotherapie getestet und positive Effekte gezeigt haben. Daher ist meine Frage: Wie beurteilen Sie die Erhaltungstherapie vor dem Hintergrund der heutigen Empfehlungen, und gibt es im heutigen Versorgungsalltag überhaupt noch Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-ITD-Mutation, die keine Erhaltungstherapie bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer fängt an? Herr Wörmann oder Herr Bullinger? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen. Ernsthafterweise wissen wir bei allen Erhaltungstherapien, dass es eine Incompliance, eine Inadhärenz gibt. Die Patienten haben die Nase voll davon. Ich weiß, dass es keine ganz aktuellen Zahlen dazu gibt. Ich glaube, dass die Zahl insgesamt klein ist, weil wir eine Alternative zu Midostaurin anbieten können. Wirklich exakte Zahlen habe ich nicht. Habt Ihr welche?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Die exakten Daten kenne ich auch nicht, muss ich gestehen. Aber für Midostaurin ist der klinische Standard, dass man es den Patienten anbietet, vor allem, wenn sie nicht in die Transplantation gehen. Nach Transplant Midostaurin machen wir aktuell nicht, weil es dafür nicht zugelassen ist. Da wird bislang, wie gesagt, Sorafenib eingesetzt. Ansonsten: Midostaurin wirkt auch nach der Transplant. Da gibt es mittlerweile ganz gute Daten. Das ist praktisch ein genereller Klasseneffekt für die Kinase-Inhibitoren. Das ist eine Arbeit von Herrn Zeiser aus Freiburg, der das schön zeigen konnte. Wir haben die 1610-Studie, die wir in der Deutsch-Österreichischen AML-Studiengruppe durchgeführt haben, das war praktisch das Nachfolgekonzept, als RATIFY abgeschlossen war, gerade weil es so lange gedauert hat, auszuwerten. Als allen klar war, dass Midostaurin einen signifikanten Beitrag zum besseren Management der Erkrankung beiträgt, hat man die Studie aufgelegt, und da war die Erhaltung auch nach der Transplantation zugelassen. Das heißt, im Rahmen der Studie hat man das gemacht, aber die war wie die RATIFY nicht gepowert, den Zusatznutzen für die Erhaltungstherapie zu zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Herr Kranz, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Kranz: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, dann jetzt Frau Wernicke, GKV-SV, danach Frau Holtkamp, Frau Wenzel-Seifert und Frau Müller. Frau Wernicke, bitte.

Frau Wernecke: Wir haben schon etwas dazu gehört, dass die Stammzelltransplantation nur für die Hochrisikopatienten infrage kommt. Meine Frage wäre konkret: Können Sie eine Zahl nennen, welcher Anteil an Patienten das mit FLT3-Mutationen ist, weil wir in der Studie vor allem Patienten unter 60 Jahren haben. Die Frage wäre, ob Sie konkretisieren können, von welchem Anteil an Patienten wir hier sprechen. Die Anschlussfrage ist: Welche Faktoren spielen hier heutzutage noch hinein? Wir haben gehört, die messbare Resterkrankung spielt noch hinein. Sie haben angedeutet, das Alter ist etwas besser händelbar, das Kriterium. Was

spielt noch hinein? Spielen auch die unterschiedlichen Mutationen, die ITD und die TKD, in die Eignung für die Stammzelltransplantation hinein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich glaube, wenn ich die Strichliste richtig habe, müsste Herr Bullinger wieder anfangen.

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Ich würde es nicht auf alle AML-Patienten beziehen, sondern auf die FLT3-mutierten Patienten. Circa die Hälfte der Patienten ist in dem Alter, dass man sie transplantieren kann. Das mittlere Erkrankungsalter bei der AML liegt bei 72 Jahren, also die Hälfte ist über 72, und das wäre die Schallmauer, wo wir heute sagen, bis dahin ist Transplant meist gut möglich, 72 bis 75 Jahre. Wir lassen uns heute vom biologischen Alter leiten. Andere Faktoren, die hineingehen, sind Comorbidity-Indexe. Die Transplanteure haben da ein ausgefeiltes System. Wie gesagt, das Alter, ein kleiner Faktor, spielt hinein. Wie fit waren die Patienten vorher? Welche Begleiterkrankungen haben sie, schwere kardiovaskuläre Vorerkrankungen, irgendetwas, was eine Transplantation nicht möglich macht. Von den 50 Prozent FLT3-mutierten Patienten, die für eine Transplant infrage kommen, würde man heute wahrscheinlich immer noch zwei Drittel transplantieren. Das wäre mein Head Ballpark.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bullinger. Ergänzung, Herr Wörmann, oder Haken dran?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein. Ich glaube, ich hätte 30 Prozent in den Raum geworfen, aber da sind wir ziemlich genau auf der Zahl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Dann wieder Frau Wernicke, bitte.

Frau Wernecke: Ja, nur eine kurze Rückfrage: Das heißt, zwischen den Mutationen würde man nicht unterscheiden. Da sehen Sie keinen Unterschied?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Die ITD ist, wie gesagt, die aggressivere, die prognostisch ungünstigere. Die TKD hat keinen prognostisch ungünstigen Stellenwert gehabt, wobei die ITD den durch die Kinase-Inhibitoren auch größtenteils verloren hat. Aber da ist eher entscheidend, wie gut die Erkrankung weggegangen ist, wie rasch der in eine komplette Remission kam. Das heißt, wenn bei TKD noch eine minimale Resterkrankung da ist oder das Ansprechen nicht gut war, dann wäre das auch eine Indikation für eine Transplantation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bullinger. – Dann wieder Frau Wernicke.

Frau Wernecke: Vielen Dank, das hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Ich möchte noch einmal auf den konkreten Stellenwert von Azacitidin in der Erhaltung zu sprechen kommen. Die Herausforderung bei dieser sehr alten Studie ist, sich vorzustellen, wie die Versorgung wäre, wenn es Midostaurin nicht gäbe. Wie würde man diese Patienten behandeln? Würden dann alle Azacitidin bekommen? Ich meine die Gruppe der Patienten, die nicht für die allogene Transplantation infrage kommen, gerade angesichts der Tatsache, dass Azacitidin bei älteren Patienten untersucht wurde und nur wenige Patienten mit der FLT3-Mutation in der Studie waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, wir würden es in den Leitlinien aufführen. Wir würden sagen, die Daten für Azacitidin oral sind gut, deshalb würden wir es anbieten. Es ist trotzdem ziemlich hypothetisch, was wir gerade gesagt haben, Frau Holtkamp, Selektion von Patienten, insgesamt höhere Ansprechraten durch Midostaurin. Die Kurven sind schon ganz am Anfang divergent. Das heißt, es gibt mehr Patienten, die in Remission kommen, dann das, was Herr Bullinger ausgeführt hat, dass Patienten jetzt gemonitort werden, die wir dann

nicht mehr in die Transplantation nehmen würden, direkt in die Erhaltungstherapie. Aber ich glaube, wenn wir nur das hätten, würden wir in den Leitlinien Azacitidin empfehlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank. Dann habe ich noch eine Frage zum Alter. Es wurde angedeutet, dass in der Studie eher das biologische Alter eine Rolle spielt. Zu Midostaurin waren es die jüngeren Patienten. Wie sehen Sie den Stellenwert bei den Älteren?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Wie gesagt, wir setzen das altersunabhängig ein. Da gibt es auch gute Daten aus der 1610-Studie, wo wir entsprechende Subgruppenanalysen gemacht haben. Da war ein extremer Zusatznutzen in der Alterskohorte zwischen 60 und 70 Jahren sichtbar. Wir behandeln heute genotypspezifisch nach dem biologischen Alter und machen bei 60 keinen Cut mehr. Das ist historisch bedingt, weil man früher gedacht hat, über 60-Jährige kann man nicht so gut intensivbehandeln. Deshalb hat man sich dann in den Zulassungsstudien – wie gesagt, es ist schon älter – selber beschnitten. Heute würde man das nicht mehr so machen. Aber aus dem klinischen Alltag gibt es, glaube ich, genug Real-World-Evidenz-Daten, dass ältere Patienten genauso gut profitieren und dass das vor allem ohne zusätzliches Sicherheitsrisiko machbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Frau Holtkamp, noch eine Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Eine letzte Frage. Wird sich jetzt die Versorgung durch die Zulassung von Quizartinib verschieben?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Soll ich etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, obwohl nach der Strichliste Herr Wörmann an der Reihe wäre.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weigere mich immer, Fragen über die Zukunft zu beantworten.

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

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Man muss sagen, der Unterschied zwischen den Substanzen ist: Das eine ist nur für FLT3-ITD zulässig, weil der Kinase-Inhibitor etwas anders funktioniert. Das heißt, für die TKD-Patienten wird Midostaurin auf alle Fälle weiterhin Standard sein, und für die anderen weiß ich auch nicht, wie sie sich in Zukunft entwickeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, schauen wir mal oder eine Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, dann lassen wir uns überraschen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Müller. Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Viele meiner Fragen sind schon beantwortet, aber ich würde es gerne zusammenfassen, die Problematik der Stammzelltransplantation und wie aktuell die Bedingungen sind, die man damals zum Zeitpunkt der Studie im Vergleich zu heute hatte. Ich habe jetzt mitgenommen, die Patienten können heute durchaus älter sein, weil man sich traut, ältere, biologisch fitte Patienten zu transplantieren. Das MRD spielt hier sehr große Rolle. Es sind eher weniger, weil Midostaurin hier viel abfängt und man weniger transplantieren muss, wenn ich das richtig verstanden habe. Dann diese wichtige Frage aus der Studie, wo es vielleicht zu dem Zeitpunkt der Transplantation ein Missverständnis gibt. Es gibt, je nachdem, wann ein Spender da ist, offensichtlich eine gewisse Breite bzw. wann der Patient überhaupt transplantabel ist, von gleich nach Induktion bis eventuell nach dem ersten oder vielleicht zweiten Konsolidierungszyklus, aber später nicht. Da war so der Zweifel in der Studie.

Jetzt überblicken Sie einen nicht unerheblichen Anteil der Studienzentren, die in dieser Studie waren. Es waren sechs deutsche Zentren drin. Für die, nehme ich an, ist das damals schon so gemacht worden. Die anderen waren in den USA, Kanada, Australien, also auch im relativ gut informierten Bereich auf ähnlichem Standard. Ich hoffe, ich habe es jetzt richtig zusammengefasst.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich sagen fast?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Ja, ich war damals auch in einem. Ich komme aus Ulm, bin seit 2017 in Berlin. Das heißt, die RATIFY-Studie habe ich noch auf Ulmer Seite mitgemacht. Da war genau das Transplantmanagement, da hat sich zu heute nichts verändert. Sie haben es exzellent zusammengefasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, zum „fast“.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, der Unterschied war, dass in Deutschland schon damals Patienten über 60 Jahre mit Hochdosistherapie intensiviert behandelt wurden. Da hat Deutschland sich schon unterschieden. In den Zentren gab es eine hohe Qualifikation für das Management auch von älteren Patienten. Das ist der Grund für die AMLSG-Studie gewesen, dass es eine Unzufriedenheit gab, diese Grenze bei 60 Jahren anzusetzen. Das heißt, dass das auch im Dossier des Unternehmens präsentiert und 2022 publiziert wurde, dass sich die älteren Patienten sehr ähnlich verhalten haben. Das ist, glaube ich, der spezifisch deutsche Beitrag dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel, die Frage ist beantwortet. Danke. – Dann Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Die erste Nachfrage knüpft direkt daran an. Das IQWiG hat – und Herr Kranz hat das schon nachgefragt – in der Konsolidierungstherapie Probleme gesehen, weil die patientenindividuelle Entscheidung aufgrund fehlender Angaben nicht explizit nachvollziehbar gewesen wäre, ob die Patienten entsprechend der zVT behandelt wurden, also ob die Entscheidung für eine Konsolidierung mit Chemotherapie bzw. eine Transplantation, die auch nach einem bis zwei Zyklen Konsolidierung noch stattfinden kann, aber nach Abschluss eher nicht entsprechend unserer Vorgaben gefällt wurde. Nach dem, was ich jetzt von Ihnen gehört habe, Herr Bullinger, zumindest zu den deutschen Zentren, hätten Sie da Zweifel bezüglich der Studie?

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Nein. Ich weiß nicht, ob ich Ihre Frage richtig verstanden habe, aber damals war noch die Empfehlung, dass man wirklich für alle FLT3-Mutierten wenn möglich eine Transplant macht, einfach weil das Rezidivrisiko so hoch ist. Aber dann war das häufig nicht möglich; kein Spender, Komplikationen, die eine Transplant verbieten. Das heißt, der Patient hat im Rahmen der Induktion oder Konsolidierung eine schwere Pilzpneumonie und kann nicht in die Transplant. Dann muss man das switchen. Oder aber, der Patient sagt, er will keine Transplant. Das war auch einer der häufigen Gründe, warum nicht transplantiert wurde.

Frau Dr. Müller: Ah ja. Gut. Vielen Dank. In der Studie hätten Sie jetzt keine Zweifel, obwohl sich das nach einer sehr vielschichtigen Entscheidung anhört. Die haben wir zum Beispiel nicht auf dem Schirm gehabt, muss ich sagen, dass ein Patient es nicht wünscht.

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Das ist so, wenn sie eine Aufklärung bekommen. Damals war die Transplant-assoziierte Mortalität 20 Prozent. Sie sind jetzt in der kompletten Remission und müssen dann entscheiden. Das ist wie Russisch Roulette spielen, hat mein Oberarzt damals immer gesagt. Sie machen eine oder zwei Patronen in den Revolver und spielen das Spiel jetzt. Höheres Risiko, dass Sie dann wirklich langfristig geheilt sind, aber erst einmal gehen Sie ein akutes Risiko ein.

Frau Dr. Müller: Gut, danke schön. Die Frage ist so weit geklärt. Ich hätte an den pU noch eine kurze Frage. Das liegt den Experten hier nicht vor. Sie haben drei Zusatzanalysen

nachgereicht. Ich bezeichne sie einmal als Sensitivitätsanalysen. Mich interessiert vor allem die Zusatzanalyse 3. Das ist die Zensierung zu Beginn der Erhaltungsphase. Da wurden praktisch die Patienten zensiert, bevor diese kritische Phase, in der auch andere Therapieoptionen da gewesen wären, eingetreten ist. Könnten Sie dazu ausführen, warum Sie die durchgeführt haben? Ich sage schon einmal vorweg, da zeigt sich immerhin noch ein Vorteil im EFS. Beim OS ist es nur numerisch, weil die Beobachtungszeit kürzer war.

Dann interessiert mich die Zusatzanalyse 1. Das sind nur Patienten, die eine Transplantation erhalten haben. Vor dem Hintergrund, was wir jetzt gehört haben, ist es unter Umständen nicht sinnvoll, die einzeln herauszugreifen. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Ich denke, in der Zusatzanalyse 2 waren Patienten, die transplantiert wurden und eine TKD-Mutation haben, also keine Hochrisikopatienten sind, für die Watch and Wait die zVT wäre. Es ist eine sehr kleine Gruppe, haben wir eben gehört. Wenn Sie vielleicht kurz etwas dazu sagen, wie Sie den Stellenwert sehen. Ich weiß, wir haben wenig Zeit, aber ich denke, es ist wichtig für uns, weil wir dann darüber reden müssen, wenn wir es nachbewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer macht das für den pU?

Frau Merker (Novartis): Vielen Dank, Frau Müller, für die Frage. Zunächst würde Frau Docter beginnen und Herr Hentschke gegebenenfalls ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Merker. Frau Docter, bitte.

Frau Dr. Docter (Novartis): Vielen Dank, dass Sie uns die Gelegenheit geben, dazu noch einmal auszuführen. Wir haben diese Zusatzanalysen eingereicht, weil uns allen bewusst ist, dass es gerade für die Erhaltung schon eine gewisse Unsicherheit gibt, und wir wollten versuchen, die möglichst gut einzugrenzen. Ich möchte zuerst kurz auf diese Zusatzanalyse mit der Zensierung vor Beginn der Erhaltungstherapie eingehen. Das heißt, wie Sie gesagt haben, Frau Müller, wir haben alles, was kritisch sein könnte abgeschnitten und sehen immer noch ganz klar einen signifikanten Vorteil von Midostaurin, speziell im ereignisfreien Überleben, und das EFS sehen wir gerade in dem kurativen Setting von Midostaurin durchaus als einen patientenrelevanten Endpunkt an. Die Effekte sind außerdem alle gleichgerichtet, und wir sehen damit – das hat Frau Merker im Eingangsstatement gesagt –, dass die Weichen, ob der Zug in Richtung Kuration fahren kann oder nicht, mit Midostaurin signifikant besser gestellt werden, vor allem in den ersten Phasen, wo wir gegenüber der zVT weniger oder keine Unsicherheit haben.

Die Analysen, bei denen wir uns speziell die Patienten herausgegriffen haben, die die Transplantation erhalten haben, kommen von dem Hintergrund, dass wir sagen können, wir sehen auch hier diese Effekte immer noch gleichgerichtet und robust, wo wir wissen, dass die Patienten nach der Stammzelltransplantation in die Versorgung übergegangen sind und damit aus beiden Armen gleichbehandelt worden sind. Das heißt, wir sehen auch hier keine Verzerrung, die sich möglicherweise auf den Gesamteffekt ergeben kann. Auch das wollten wir mit den Zusatzanalysen noch einmal unterstützen.

Die dritte Analyse würde sich dann auf die Patienten mit Transplantation und TKD-Mutation beziehen, und das sind die, für die die zVT beobachtendes Abwarten definiert wurde, die mit der RATIFY, zu deren Zeit faktisch beobachtendes Abwarten stattfand, auch erfüllt ist, und auch hier sehen wir immer noch gleichgerichtet dieselben Effekte. Das waren unsere Gedanken zu den Zusatzanalysen. – Ich weiß nicht, Herr Hentschke, vielleicht noch zum OS und zur Signifikanz, wenn Sie möchten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Docter. Jetzt Herr Hentschke.

Herr Hentschke (Novartis): Als Statistiker sind für mich die Analysen zur Induktion und Konsolidierung sehr verlässlich, weil sie quasi auch die ITT-Population berücksichtigen. Das legt den Grundstein, wie wir jetzt von den Klinikern gehört haben. Ich habe auch als Statistiker gelernt, die Patienten versterben in Remission nicht sofort. Das heißt, sie haben hier einen verzögerten Effekt, wo die Kurven nach etwa sechs Monaten etwas

auseinandergehen. Das macht, dass die Kurven nicht direkt Hand in Hand mit dem Therapieeffekt gehen, wie man es vielleicht bei anderen Erkrankungen sieht. Durch diesen zeitverzögerten Effekt ist es quasi statistisch, also numerisch so, dass die Signifikanz verlorenght. Wenn sie direkt nach der Konsolidierung zensieren, dann schneiden sie ein paar von diesen Ereignissen ab. Aber ich möchte behaupten, dass das OS im gleichen Bereich liegt, wie wenn man sich den ganzen Follow-up-Zeitraum anschaut, und auch die Konfidenzintervalle weitgehend überlappen, nur dass es knapp nicht mehr signifikant wird. Für mich wäre das von der Bewertung her ein Effekt, der relativ sicher zu bewerten ist.

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

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das war mir wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Weitere Fragen sehe ich nicht. Frau Merker, dann haben Sie die Gelegenheit, zusammenzufassen, bevor wir zur nächsten Anhörung mit dem gleichen Wirkstoff übergeben.

Frau Merker (Novartis): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Diskussion und vielen Dank an die Experten für ihre wertvolle Einschätzung. Wir haben heute über diese seltene, aber heimtückische und unmittelbar lebensbedrohliche Erkrankung, die AML mit FLT3-Mutation gesprochen. Ich möchte noch einmal kurz auf ein paar Dinge eingehen, die aus meiner Sicht in der Diskussion heute bedeutsam waren. Das erste ist, dass Midostaurin heute Therapiestandard in Induktion und Konsolidierung ist. Es wurde gesagt, dass Midostaurin ein extrem wirkungsvolles Arzneimittel ist, das mehr Patienten ermöglicht, transplantiert zu werden.

Der zweite wichtige Punkt ist, dass es keinen Zweifel an der patientenindividuellen Therapie in der Konsolidierung gibt. Die Kriterien für die Entscheidung in Richtung Stammzelltransplantation oder Chemotherapie haben sich über die Jahre hinweg nicht geändert. Wir haben sehr viel über zweckmäßige Vergleichstherapie, aber vor allem die Erhaltung gesprochen. Zum Schluss haben wir gerade kurz die verschiedenen Analysen angesprochen, mit denen wir aufzeigen wollten, dass der Effekt am Anfang entsteht und eine Erhaltung nur an eine erfolgreiche Induktion und Konsolidierung anschließen kann.

Zusammengefasst: Vor der Markteinführung von Midostaurin war die Diagnose für viele Patienten, für die meisten Patienten ein Todesurteil. Nach der Markteinführung von Midostaurin seit nun gut sechs Jahren haben die Patienten eine bessere Chance auf Heilung. Ich hoffe, wir konnten heute deutlich machen, warum wir die Zehnjahresergebnisse der vergleichenden RATIFY-Studie für relevant für die Bewertung halten und warum wir einen Zusatznutzen für Midostaurin in diesem Anwendungsgebiet sehen. Midostaurin ist für die betroffenen Patienten eine unverzichtbare Therapieoption. Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Merker, für diese abschließenden Bemerkungen. Herzlichen Dank, Herr Bullinger, herzlichen Dank, Herr Wörmann. Wir werden das selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen, was hier besprochen worden ist. Ich beende damit diese Anhörung, wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Tag, und wir machen in einer Minute weiter.

Schluss der Anhörung: 13:49 Uhr