

# Mündliche Anhörung



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 12.30 Uhr

– 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 Induktionschemotherapie 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 publi-

ziert 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 Gehrmann.

**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 Gehrmann.

**Herr Gehrmann:** 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 allogent 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 Mastozytose. 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 Mastozytose 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 Mastozytosebedingte C-Findings nicht als messbar bewertet, weshalb sie eben nicht berücksichtigt wurden, so dass 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 bestäti-

gen 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 Erfahrung 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 Mastozytose 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 Symptom scoring-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 therapie relevanten 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