

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Midostaurin (D-992)

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Merker

Herr Dr. Ehneß

Herr Hentschke

Frau Dr. Docter

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

Frau Dr. Silies

Herr Herold

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

Herr Prof. Dr. Reiter

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Bussilliat

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

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

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

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

(Frau Kersten: Frau Merker ist soeben eingetreten!)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Docter (Novartis): Der indirekte Vergleich, auf den Sie ansprechen, ist ein von Novartis vollständig unabhängig durchgeführter indirekter Vergleich, der aus dem Register von

Herrn Dr. Lübke et al. – Herr Professor Reiter ist ja auch anwesend – durchgeführt wurde. Das heißt, für das Dossier waren wir hier wirklich auf diejenigen Inhalte beschränkt, die in der Publikation dazu auch verfügbar gemacht wurden; wir haben sie uns natürlich sehr genau angeschaut. Weitere methodische Details können wir als pU dazu leider nicht liefern. Aber der Vergleich wurde daher eben auch ganz unabhängig von uns gemacht, aus der Versorgungsrealität.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO): Ich glaube, Herr Broicher war der Erste, der danach gefragt hat. Ich will dazu nur kurz die Antwort geben, dass anhand moderner molekulargenetischer Methoden über 95 Prozent der Patienten KIT-D816V-positiv sind, was schon mal per se die Therapie mit dem Imatinib ausschließt. Das taucht ja immer wieder auf, weil das vor vielen, vielen Jahren ohne diese genetischen Daten mal irgendwann in den USA für Patienten, die keine KIT-Mutation hatten oder bei denen sie nicht bekannt war, zugelassen wurde. Aber das ist heute praktisch komplett vom Tisch. Wir beginnen überhaupt keine Therapie bei Patienten, bei denen der Status hinsichtlich KIT-Mutation nicht bekannt ist.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Docter (Novartis): Herr Professor Hecken, das kennen Sie von uns: Wir haben die Möglichkeiten für einen indirekten Vergleich natürlich hier auch intensiv geprüft. Aus unse-

rer Sicht ist die besondere Herausforderung, hier die zweckmäßige Vergleichstherapie auch hinreichend abzubilden; denn die zVT, die uns definiert wurde, umfasst ja eine patientenindividuelle Auswahl aus drei Optionen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

das Avapritinib oder aber das Midostaurin einsetzen würden. Der Standard ist Midostaurin geworden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 14:20 Uhr