

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin  
Tel.: 030 27876089-0  
Fax: 030 27876089-18  
info@dgho.de

5. Februar 2018

### **Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V**

#### **Midostaurin**

##### **A. Akute Myeloische Leukämie**

##### **B. Fortgeschrittene systemische Mastozytose**

veröffentlicht am 15. Januar 2018

Vorgangsnummer 2017-10-15-D-319

**IQWiG Bericht Nr. 580**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Midostaurin (Rydapt®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
      4. 3. 2. 2. Remissionsrate
      4. 3. 2. 3. Lebensqualität
      4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
  5. Bericht des IQWiG
  6. Ausmaß des Zusatznutzens
  7. Literatur

---

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

## 1. Zusammenfassung

Dies ist die zweite frühe Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels zur Therapie der neudiagnostizierten akuten myeloiden Leukämie (AML) und die erste frühe Nutzenbewertung für ein Arzneimittel für die fortgeschrittene systemische Mastozytose. Midostaurin (Rydapt®) ist ein Multikinase-Inhibitor. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status in beiden Indikationen selbst den Bericht erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Midostaurin**

Subgruppe	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
Akute Myeloische Leukämie	-	erheblich	-	-	-
Systemische Mastozytose	-	nicht quantifizierbar	-	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

### A Akute Myeloische Leukämie (AML)

- Basis der frühen Nutzenbewertung von Midostaurin bei der AML ist RATIFY, eine multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie bei Patienten im Alter zwischen 18-60 Jahren mit Nachweis einer FLT3-Mutation.
- Midostaurin führt in Kombination mit Cytarabin/Daunorubicin in der Induktionstherapie, in Kombination mit Hochdosis-Cytarabin und als Einzelsubstanz in einjährigen Erhaltungstherapie gegenüber den genannten Therapieformen zu einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit und vor allem der Überlebensrate nach 5 Jahren.
- Fast alle schweren Nebenwirkungen sind auf die intensive Chemotherapie zurückzuführen, spezifisch ist eine höhere Rate von kutanen Nebenwirkungen und Anämie.
- Die Begrenzung intensiver Chemotherapie auf Patienten <60 Jahre, die noch in der Zulassungsstudie durchgeführt wurde, ist obsolet, auch in Deutschland.

Midostaurin ist seit über 30 Jahren das erste Arzneimittel, das in einer großen randomisierten Studie zu einer Erhöhung der Heilungsrate von Patienten mit neu diagnostizierter AML führt. Midostaurin ist ein neuer Bestandteil kurativer Therapiekonzepte bei Patienten mit Nachweis einer FLT3 Mutation.

### B Fortgeschrittene Systemische Mastozytose (SM)

Die systemische Mastozytose ist eine seltene hämatologische Erkrankung. Die Patienten mit fortgeschrittener SM leiden unter belastenden Symptomen. Eine Standardtherapie gibt es bisher nicht.

- Basis der frühen Nutzenbewertung von Midostaurin bei der fortgeschrittenen SM sind zwei nicht-randomisierte Phase-II-Studien (CPKC412D2201 und CPKC412A2213) mit 26 bzw. 116 Patienten.
- Midostaurin führt als Monotherapie zu Ansprechraten von etwa 60% und bei etwa 50% der Patienten zur Rückbildung belastender Symptome.
- Die progressionsfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit sind im Vergleich mit historischen Kontrollen verlängert.

Midostaurin ist das derzeit erste und einzige Arzneimittel, für das Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit fortgeschrittener SM in zwei prospektiven Phase-II-Studien (D2201/A2213) untersucht worden ist. Mit der Zulassung ist Midostaurin zu einem essentiellen Pfeiler für die Therapie der fortgeschrittenen SM geworden.

## A Akute Myeloische Leukämie

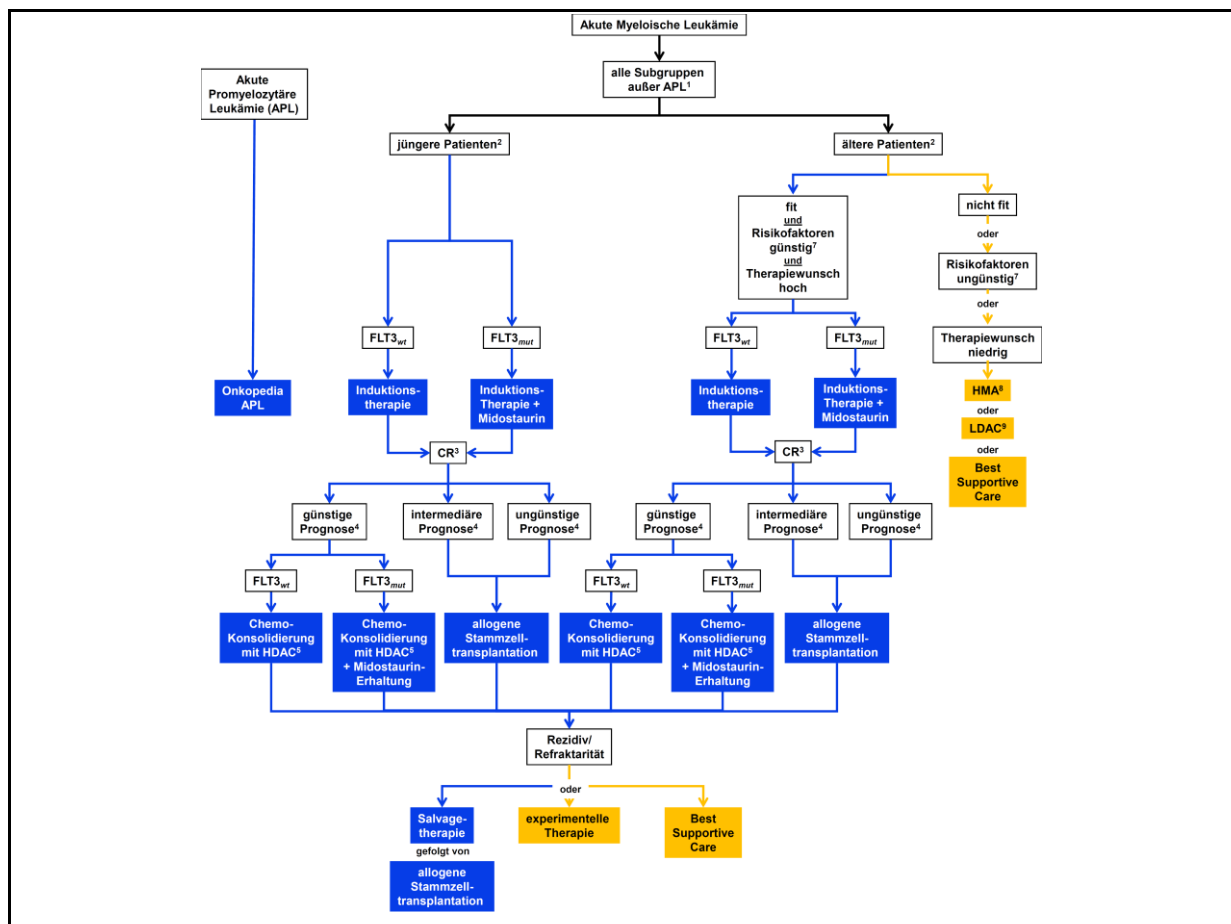
### A2. Einleitung


Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach der WHO-Klassifikation anhand mikroskopischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika [1, 2]. Therapieentscheidungen werden nach dem einzelnen Patienten und seiner Krankheitsbiologie ausgerichtet. Der Therapieanspruch ist bei jüngeren und bei älteren fitten Patienten kurativ.

### A3. Stand des Wissens

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine Neoplasie der Myelopoese mit variabler Beteiligung myeloischer Zelllinien. Vor der Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel führte der natürliche Verlauf der AML 5 Monate nach den ersten Symptomen bei der Hälfte der Patienten und innerhalb eines Jahres bei allen Patienten zum Tode [3]. Erst nach Einführung von Daunomycin und Cytarabin wurden komplette Remissionen und Langzeiterfolge erreicht. Zwischen 1980 und 2006 zeigten dann die Ergebnisse aus randomisierten Studien einen Anstieg der mittleren Remissionsraten bei Patienten unter 60 Jahren von 66 auf 72% und einen Anstieg anhaltender Remissionen nach 4-5 Jahren von 17% auf 34%. Bei den über 60-Jährigen betrug der Anstieg 42% auf 51% Remissionen und 11% auf 15% anhaltende Remissionen [4]. Die Prognose der AML hat sich seit den 70er Jahren stetig verbessert. Dabei haben von therapeutischen Fortschritten vor allem junge Patienten profitiert [5, 6]. Den stärksten Einfluss auf die Prognose haben Alter und molekulare bzw. zytogenetische Veränderungen. Ein aktueller Therapie-Algorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt [7].

**Abbildung 1: Therapie – Algorithmus der AML**



Legende:  kurative Therapie;  palliative Therapie;

<sup>1</sup> APL – Akute Promyelozytäre Leukämie

<sup>2</sup> jüngere Patienten – biologisches Alter  $\leq 60$ -65 Jahre

<sup>3</sup> CR – komplette Remission

<sup>4</sup> Prognose – nach den Kriterien des European Leukemia Network (ELN)

<sup>5</sup> HDAC – hochdosiertes Ara-C; IDAC – intermediär dosiertes Ara-C

<sup>6</sup> IDAC – intermediär dosiertes Ara-C

<sup>7</sup> prognostisch relevante Risikofaktoren und AML Score, siehe [Kapitel 6. 1. 1. 2.](#)

<sup>8</sup> HMA – hypomethylierende Substanzen

<sup>9</sup> LDAC – intermediär dosiertes Ara-C

Zu den prognostisch ungünstigen genetischen Veränderungen gehört die interne Tandemduplikationen im *FLT3*-Gen (*FLT3* ITD). Deren Nachweis und Quantifizierung (Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient  $<0,5$ ) gehören heute zum diagnostischen Standard bei Patienten mit AML [1, 8]. *FLT3* ITD wird dabei im Kontext mit anderen genetischen Aberrationen wie *NPM1* und dem gesamten Karyotyp bewertet. Eine weitere Mutation des *FLT3*-Gens (*FLT3*-TKD) ist prognostisch nicht relevant.

Midostaurin ist ein Multikinase-Inhibitor, der auch *FLT3* hemmt. Es ist ein semisynthetisches Derivat von Staurosporin, einem Alkaloid aus *Streptomyces staurosporeus*. Daten randomisierter Studien zu Midostaurin sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Midostaurin bei der Akuten Myeloischen Leukämie [9]**

Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	EFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>
Erstlinie, 18-60 Jahre	Placebo	Midostaurin	717	54 vs 59 <sup>5</sup> n. s. <sup>6</sup>	3 vs 8 0,78 p = 0,002	26 vs 74 0,774 <sup>7</sup> p = 0,009

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>4</sup> EFÜ – ereignisfreies Überleben nach 5 Jahren, in %; <sup>5</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**;

Midostaurin wurde von der FDA im April 2017, von der EMA im September 2017 zugelassen.

#### A4. Dossier und Bewertung von Midostaurin

##### A4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im klinischen Alltag ist folgender Vergleich sinnvoll:

- Induktionschemotherapie mit Cytarabin + Daunorubicin (7+3 Schema), gefolgt von Konsolidierung mit hochdosiertem Cytarabin.

##### A4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist RATIFY, eine internationale, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Für die Studie wurden 3.277 Patienten auf *FLT3* Mutationen genetisch gescreent, 717

wurden randomisiert. Deutsche Zentren waren an RATIFY beteiligt. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 7/2008 und 4/2015. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

### **A4. 3. Endpunkte**

#### **A4. 3. 1. Mortalität**

Die Gesamtüberlebenszeit und das ereignisfreie Überleben (EFÜ) sind sinnvolle primäre Endpunkte bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. Bei der Gesamtüberlebenszeit sind die mediane Überlebenszeit, vor allem aber die Rate von Langzeitüberlebenden nach 5 Jahren relevant. Midostaurin führt zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit von 48 Monaten. Dieser enorme Effekt ist vor allem rechnerisch durch die Separation der Überlebenskurven beim Median von 50% erklärt.

Von klinischer Relevanz ist insbesondere die höhere Rate von Langzeitüberlebenden. Hier kann bei der AML von Heilung ausgegangen werden.

In einer Subgruppenanalyse zeigte sich der Vorteil von Midostaurin für das Gesamtüberleben am stärksten in der Gruppe der Patienten mit FLT3-TKD-Mutation. Obgleich diese Mutation keinen negativen prognostischen Wert hat, ist sie damit für einen lebensverlängernden Effekt von Midostaurin als prädiktiv anzusehen.

#### **A4. 3. 2. Morbidität**

##### **A4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben**

Die ereignisfreie Überleben bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch Tod z. B. aufgrund von Komplikationen mit in die Berechnung mit ein. Midostaurin führt zu einer signifikanten Verbesserung des ereignisfreien Überlebens.

##### **A4. 3. 2. 2. Remissionsrate**

Die Rate kompletter Remissionen liegt im Midostaurin-Arm etwas, aber nicht statistisch signifikant höher als im Kontroll-Arm.

##### **A4. 3. 2. 4. Lebensqualität**

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. Zum Zeitpunkt des Designs dieser Studie in den Jahren 2006 – 2008 gehörten Erhebungen der Lebensqualität nicht flächendeckend zum Studienstandard.

##### **A4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen**

Die sehr häufigen schweren Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren im wesentlichen auf die intensive Chemotherapie mit Cytarabin + Daunorubicin zurückzuführen. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Midostaurin-Arm auftraten waren Anämie (92,7 vs 87,8%) und Exanthem (14,1 vs 7,6%). Übelkeit wurde seltener dokumentiert (5,6 vs 9,6%).

### **A5. Bericht des G-BA**

Der Bericht des G-BA ist detailliert. In der zusammenfassenden Darstellung werden die Verlängerung der Überlebenszeit als starker positiver Effekt, die Hauttoxizität als starker negativer Effekt, alle anderen Parameter als nicht unterschiedlich bewertet. Die Parameter ereignisfreies Überleben und Ansprechraten werden nicht ausgewertet.

## A6. Ausmaß des Zusatznutzens

Trotz bahnbrechender Erkenntnisse zur Biologie der AML, insbesondere der genetischen Grundlagen, gab es in den letzten 30 Jahren kein neues Arzneimittel, das Heilungsrate bei dieser Erkrankung verbessert hat. Bessere Überlebensraten wurden erreicht durch den gezielten Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation in der Konsolidierung und durch die Verbesserung der supportiven Therapie. Eine Verlängerung der Überlebenszeit bei nicht kurativ behandelten Patienten wurde durch Decitabin und Azazitidin erreicht.

Erste Hinweise auf eine Verlängerung der Überlebenszeit durch Multikinase-Inhibitoren boten die Daten zu Sorafenib [10, 11], dieses Arzneimittel ist bisher nicht für die AML zugelassen. Midostaurin hat eine lange Vorgeschichte. Die Zulassungsstudie startete im Jahr 2008 und war beschränkt auf Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit Nachweis einer FLT3 Mutation. Wir sehen eine Rolle von Midostaurin bei

- Patienten mit kurativem Therapieanspruch
- FLT3 Mutation (sowohl FLT3-ITD als auch FLT3-TKD)

Da die Wirkungsweise von FLT3 bei der AML auch jenseits des 59. Lebensjahrs besteht und ein ungünstiger prognostischer Einfluss von FLT3-ITD im höheren Alter ebenfalls nachweisbar ist, kann ein therapeutischer Nutzen von Midostaurin auch bei Patienten ab 60 Jahren angenommen werden. Die früher übliche Altersbegrenzung intensiver Chemotherapien auf Patienten <60 Jahre ist nicht mehr gültig, auch nicht in Deutschland.

Bei Patienten ohne kurativen Therapieanspruch sehen wir keine Rolle für Midostaurin, ebenso nicht bei Patienten ohne Nachweis einer FLT3 Mutation.

## A7. Literatur

1. Röllig C et al.: Akute Myeloische Leukämie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 127:2391-2405, 2016. DOI: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544)
3. Southam CM, Craver LF, Dargeon HW et al.: A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurrence of remissions. Cancer January: 39-59, 1951. PMID: [14801771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14801771/)
4. Büchner T, Berdel WE, Wörmann B, et al.: Treatment of older patients with AML. Crit Rev Oncol Hematol 56:247-259, 2005. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2004.09.010](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2004.09.010)
5. Shah A, Andersson TM, Racht B et al.: Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. Br J Haematol 162:509-516, 2013. DOI: [10.1111/bjh.12425](https://doi.org/10.1111/bjh.12425)
6. Thein MS, Ershler WB, Jemal A et al.: Outcome of older patients with acute myeloid leukemia: an analysis of SEER data over 3 decades. Cancer 119:2720-2727, 2013. DOI: [10.1002/cncr.28129](https://doi.org/10.1002/cncr.28129)
7. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al.: Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood 113:4179-4187, 2009. DOI: [10.1182/blood-2008-07-172007](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-172007)
8. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 129:424-447, 2017. DOI: [10.1182/blood-2016-08-733196](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196)

9. Stone RM, Mandrekar S, Sanford BL et al.: Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med 377:454-464, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1614359](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614359)
10. Röllig C, Serve H, Hüttmann A et al.: Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. Lancet Oncol 16:1691-1699, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00362-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00362-9)
11. Röllig C, Serve H, Hüttmann A et al.: The Addition of Sorafenib to Standard AML Treatment Results in a Substantial Reduction in Relapse Risk and Improved Survival. Updated Results from Long-Term Follow-up of the Randomized-Controlled Soraml Trial. Annual Meeting of the American Society for Hematology (ASH) 2017, Abstract.621, 2017. <https://ash.confex.com/ash/2017/web-program/Paper106668.html>

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Jan Braess (Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Klinik für Onkologie & Hämatologie, Regensburg), Prof. Dr. Arnold Ganser, (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie & Stammzelltransplantation, Hannover), Prof. Dr. Dietger Niederwieser (Universität Leipzig Zentrum für Innere Medizin, Abteilung Hämatologie/Onkologie, Leipzig), Priv.-Doz. Dr. Christoph Röllig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden) und Prof. Dr. Richard Schlenk, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg) erarbeitet.*

## **B Systemische Mastozytose**

### **B2. Einleitung**

Die SM ist eine seltene Erkrankung, die durch eine Vermehrung und Akkumulation von klonalen Mastzellen in einem oder mehreren Organsystemen entsteht. Am häufigsten sind Haut und Knochenmark, in fortgeschrittenen Stadien auch Leber, Milz oder Lymphknoten betroffen. Die Inzidenz liegt bei 4-5 Neuerkrankungen pro 1.000.000 Einwohnern pro Jahr [12], es ist jedoch eine Dunkelziffer nicht adäquat diagnostizierter Patienten anzunehmen. Die Diagnose der SM wird gestellt durch

- Knochenmarkhistologie, -immunhistochemie und Aspirationszytologie
- Nachweis der KIT D816V-Mutation; in bis zu 10 % der Fälle liegt keine KIT D816V-Mutation vor; hier können andere Mutationen in Kodon 816 (KIT D816H und KIT D816Y) vorliegen.
- erhöhte Serum-Tryptase (Normwert <11,4 µg/l)

Der klinische Verlauf ist interindividuell sehr unterschiedlich. Das Spektrum reicht von indolenten Verläufen (indolente SM, ISM) mit annähernd normaler Lebenserwartung bis zu aggressiven Krankheitsbildern mit schlechter Prognose (medianes Überleben <3-4 Jahre). Zu den prognostisch ungünstigen Subtypen der fortgeschrittenen SM gehören:

- SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN)
- Aggressive SM (ASM)
- Mastzell-Leukämie (MCL)

Charakteristische krankheitsdefinierende Parameter der fortgeschrittenen SM sind z. B. Anämie, Thrombozytopenie, Milzvergrößerung, Aszites, Malabsorption, Gewichtsverlust, Osteolysen u.a.m. Im klinischen Alltag besteht daher ein enormer Druck für eine effektive Therapie. Zwingend erforderliche therapeutische Maßnahmen, z.B. mit Interferon- $\alpha$  oder Cladribin, sind durch die fehlende Zulassung dieser Medikamente erschwert, ihre Wirksamkeit ist lediglich durch retrospektive Fallserien und nicht-randomisierte Studien an kleinen und inhomogenen Patientenkollektiven gezeigt worden.



Vor über 10 Jahren wurde das Europäische Kompetenznetz für Mastozytose (ECNM) gegründet, welches sich zum Ziel gesetzt hat, das Bewusstsein um die Erkrankung zu stärken und Referenz- und Exzellenzzentren zu gründen, die bei Diagnosestellung und Therapiemanagement Hilfestellung leisten können. Im ECNM-Register sind bereits über 2500 Patienten eingeschlossen worden, allerdings die überwiegende Zahl der Patienten mit ISM. Die Registerdaten sind ein fundamentales Werkzeug für ein verbessertes Verständnis der SM. Das ECNM plant gegenwärtig europaweite IIT-Studien der Phase-II, in Abhängigkeit von der Finanzierbarkeit auch Phase-III, zur Therapie der symptomatischen SM (starker Hautbefall, intestinale Beteiligung) mit Midostaurin und der fortgeschrittenen SM mit einer Kombination aus Midostaurin und Cladribin.

Zur besseren Übersicht zur Situation in Deutschland erfolgt beispielhaft die Beschreibung eines in den letzten Jahren etablierten überregionalen Mastozytosezentrums an der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Universitätsmedizin Mannheim. Es wurde 2014 als Exzellenz- und Referenzzentrum für Diagnose und Therapie der SM durch das ECNM zertifiziert. In Mannheim werden gegenwärtig ca. 150 Patienten mit SM, davon ca. 80 Patienten mit fortgeschrittener SM in Kooperation mit niedergelassenen Kollegen und Krankenhäusern betreut. Für die 2009 initiierte D2201-Studie waren für 5 deutsche Zentren insgesamt 10 Patienten geplant, letztlich konnten allein in Mannheim als weltweit stärkstes Rekrutierungszentrum 21 der insgesamt 116 Patienten eingeschlossen werden. Nach Abschluss der beiden Phase-II Studien haben die entsprechenden Zentren die Möglichkeit der Teilnahme an einem Härtefallprogramm (Compassionate use Programm, CUP) der Firma Novartis in Anspruch genommen. Darin sind in Deutschland etwa 100 weitere Patienten (Mannheim, n=45) mit Midostaurin behandelt worden. Das seit mehreren Jahren in Mannheim etablierte „Deutsche Mastozytoseregister“ umfasst aktuell die klinischen Daten von ca. 500 SM-Patienten, davon etwa 200 Patienten mit fortgeschrittener SM. Hierzu begleitend besteht eine Materialbank mit Blut- und Knochenmarksproben dieser Patienten, die erheblich zum Wissenszugewinn der klinischen und molekulargenetischen Zusammenhänge bei der SM geführt hat [5 – 8, 13]. So konnte gezeigt werden, dass sich neben der phänotypischen KIT D816V Mutation weitere somatische Mutationen, z.B. ASXL1, SRSF2, RUNX1 etc., bei der fortgeschrittenen SM finden, die den Phänotyp, klinischen Verlauf und das Ansprechen auf die zytoreduktive Therapien negativ beeinflussen können [5 – 8, 13]. Des Weiteren konnte ein klinisch/genetischer Score für die verschiedenen Subtypen der SM und die Bedeutung von verschiedenen klinischen und molekularen Parameter als Prädiktoren für ein Ansprechen auf Midostaurin und das Überleben identifiziert werden.

### B3. Stand des Wissens

Die fortgeschrittene SM erfordert den Einsatz zytoreduktiver Therapien. Remissionen können mit Interferon- $\alpha$  und Cladribin erzielt werden. Die Ansprechraten bei der fortgeschrittenen SM liegen bei 30-50% [9, 10]. Ihr Einsatz wird durch die fehlende Zulassung dieser Medikamente erschwert, ihre Wirksamkeit ist lediglich durch retrospektive Fallserien und nicht-randomisierte Studien an kleinen und inhomogenen Patientenkollektiven gezeigt worden. Unter Umständen sind erweiterte Therapieoptionen unter Einschluss von Hochdosischemotherapie +/- allogener Stammzelltransplantation erforderlich.

Midostaurin ist ein oraler Multikinase-Inhibitor, der auch mutiertes KIT-D816V hemmt. Es ist ein semi-synthetisches Derivat von Staurosporin, einem Alkaloid aus *Streptomyces staurosporeus*. Daten der nicht-randomisierten Zulassungsstudie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Midostaurin bei der Systemischen Mastozytose**

Autor / Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>
Gotlib, 2016 [4]	-	Midostaurin	116	60 <sup>5</sup>	14,1 <sup>6</sup>	28,7 <sup>6</sup>



Dossier				45,7	17,0	
DeAngelo, 2017 [2]		Midostaurin	26	69		40
Dossier				73,1	38,6	

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>4</sup> PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für Neue Therapie**;

Midostaurin wurde von der FDA im April 2017, von der EMA im September 2017 zugelassen.

#### **B4. Dossier und Bewertung von Midostaurin**

##### **B4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Da es keinen gültigen Standard auf der Basis randomisierter Studien gibt, wäre eine Vergleichstherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes sinnvoll.

##### **B4. 2. Studien**

Grundlage der Nutzenbewertung sind CPKC412D2201 und CPKC412A2213, zwei nicht-randomisierte Phase-II-Studien. Patienten in der internationalen Studie CPKC412D2201 wurden zwischen Januar 2009 und Juli 2012 rekrutiert, deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Patienten in CPKC412A2213 wurden seit 2005 in den USA rekrutiert. Die Daten beider Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [2, 4].

##### **B4. 3. Endpunkte**

###### **B4. 3. 1. Mortalität**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller primärer Endpunkte bei Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastrozytose. Der Median liegt in den beiden Studien bei 28,7 bzw. 40 Monaten. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit ASM in der größeren Studie (D2201) ist noch nicht erreicht, das für SM-AHN liegt bei 20,7 Monaten und das für Patienten mit MCL bei 9,4 Monaten [4]. Diese Zeiten liegen mindestens im Bereich, wenn nicht über den Ergebnissen, früherer retrospektiver Studien mit Interferon- $\alpha$  oder Cladribin [1, 3, 11]. Patienten, die auf Midostaurin ansprechen, haben ein besseres Überleben als Patienten, die auf Midostaurin nicht ansprechen.

###### **B4. 3. 2. Morbidität**

###### **B4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben**

Das mediane progressionsfreie Überleben liegt in der größeren Studie (D2201) für die fortgeschrittene SM bei 14 Monaten. Zwischen den einzelnen Subtypen zeigen sich auch hier, wie für das Gesamtüberleben, Unterschiede. Patienten mit ASM haben mit 28 Monaten eine höheres progressionsfreies Überleben als Patienten mit SM-AHN und MCL mit jeweils 11 Monaten. Auch diese Ergebnisse liegen mindestens im Bereich früherer retrospektiver Studien mit Interferon- $\alpha$  oder Cladribin [12].

###### **B4. 3. 2. 2. Remissionsrate**

Die Remissionsrate, definiert als Besserung von mindestens einem C-finding (modifizierte Responsekriterien nach Valent [14], Cheson-Kriterien für Transfusionen), war primärer Endpunkt der Phase-II

Studie D2201. Die Nullhypothese liegt bei einer Ansprechrate von 30%. 60% der Patienten zeigen ein Ansprechen in den C-findings als Marker der fortgeschrittenen Erkrankung, z.B. Anämie, Thrombozytopenie, Splenomegalie, Aszites, Malabsorption, Gewichtsverlust etc., des Mastzellinfiltrationsgrades. Die Ansprechrate bei Patienten mit aggressiver SM liegt bei 75%, bei Patienten mit SM-AHN bei 58% und bei Patienten mit MCL bei 50%. Zusammengefasst zeigt bei allen Subtypen jeweils die Hälfte aller Patienten mit C-findings eine Rückbildung dieser SM-assoziierten Symptome.

In Begleitstudien konnten zudem Parameter zur Vorhersagbarkeit eines Therapieansprechens anhand multivariater Modelle identifiziert werden, z.B. Reduktion der Milzgröße und der alkalischen Phosphatase [5] und molekulargenetische Parameter zur Prognoseabschätzung [6, 7, 13].

#### **B4. 3. 2. 3. Endpunkt Nebenwirkungen**

Die häufigsten Nebenwirkungen in der Studie D2201 waren hämatologisch. Es traten neue oder unter Therapie aggravierte CTCAE Grad 3/4 Neutropenie (24%), Anämie (41%) und Thrombozytopenie (29%) auf. Die häufigsten, nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren Übelkeit (79%), Erbrechen (66%) und Diarrhoe (54%). Die häufigsten nicht-hämatologischen CTCAE Grad 3/4 Toxizitäten waren: Fatigue (9%) und Diarrhoe (8%). Sämtliche Nebenwirkungen waren unter den üblichen supportiven Maßnahmen gut beherrschbar.

#### **B4. 3. 2. 4. Endpunkt Lebensqualität**

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie D2201 mittels des Fragebogens SF-12 erhoben. Eine mindestens 50%ige Verbesserung der physischen Symptome zeigten 18,9% der Patienten, allerdings waren die Rücklaufquoten der Fragebögen nicht hoch.

Im Rahmen der Studie und des Härtefallprogramm (Compassionate use Programm, CUP) konnte festgestellt werden, dass ein relevanter Teil der Patienten unter Midostaurin keine kompletten Remissionen oder nur Teilremissionen erreichen konnte, jedoch einen erheblichen klinischen Benefit im Sinne einer deutlichen Verbesserung der Symptome (C-Findings) und damit vor allem der Lebensqualität erfahren haben.

#### **B5. Bericht des G-BA**

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv, bedingt durch das Fehlen einer Kontrollpopulation.

#### **B6. Ausmaß des Zusatznutzens**

Der Multikinase-Inhibitor Midostaurin hat die Behandlungsmöglichkeiten der fortgeschrittenen SM bereits jetzt signifikant verbessert, insbesondere da es keine anderen, zugelassenen Therapiemodalitäten gibt. Midostaurin führt bei etwa 60% der Patienten zu einer wenigstens partiellen Remission, bei über 50% der Patienten zur Linderung von Symptomen. Der Nutzen der Midostaurintherapie zeigt sich auch als nachgeschaltete Therapieoption. Viele Patienten in der Studie und im Compassionate Use Programm hatten bereits eine Vortherapie mit einer zytoreduktiven Substanz erhalten und trotzdem noch klinische Remissionen erfahren.

Kerneffekte sind:

- Reduktion der Knochenmarkinfiltration
- Reduktion bzw. Aufhebung einer Organinfiltration und -dysfunktion, z.B. Leber, Milz, Lymphknoten, Gastrointestinaltrakt, Haut

- Verbesserung hämatologischer Parameter, z.B. Anämie, Thrombozytopenie, Monozytose, Eosinophilie
- Reduktion der Serumtryptase
- Verbesserung der Krankheits-assoziierten klinischen Symptome und der Lebensqualität

In einem retrospektiven Vergleich zwischen Patienten aus den beiden Midostaurinstudien A2213/D2201 und einer historischen Kontrollgruppe konnte eine signifikante Verlängerung des Überlebens für Midostaurin-behandelte Patienten gezeigt werden. Einzelne Patienten werden inzwischen ununterbrochen seit bis zu 8 Jahren behandelt. Auch nach mehrjähriger Behandlung wird mitunter ein kontinuierlicher Rückgang von erkrankungsassoziierten Parametern beobachtet.

Die Verbesserung der Lebensqualität führte bei einigen Patienten sogar zu einer Wiedereingliederung in die Arbeitswelt, was ohne therapeutisches Ansprechen undenkbar wäre. Daher ist es auch verständlich, dass für viele Patienten die Verbesserungen von Symptomen und Lebensqualität mindestens genauso wichtig sind wie die Verbesserung klassischer Parameter des Ansprechens, wie z.B. die Verbesserung von Blutwerten. Die Mehrzahl der Patienten, welche in Deutschland im Rahmen der Studie/des Compassionate Use Programms behandelt wurden, hatten neben den C-Findings mannigfaltige klinische nicht eindeutig kategorisierbare Beschwerden und Symptome, die sich im Laufe der Behandlung substantiell besserten, wenn nicht sogar komplett verschwanden. Diese Heterogenität des klinischen Ansprechens spiegelt die biologische und klinische Heterogenität der Erkrankung wider und ist in dieser Form bei anderen hämatologischen Neoplasien nur sehr selten zu finden. Die ermutigenden Ergebnisse im Hinblick auf die Lebensqualität haben auch dazu geführt, dass aktuell im Rahmen des ECNM eine neue Studie zur Wirksamkeit von Midostaurin bei stark symptomatischen Patienten mit indolenter SM und Hautbeteiligung geplant wird.

Die ermutigenden Ergebnisse im Hinblick auf die Lebensqualität haben auch dazu geführt, dass aktuell im Rahmen des ECNM eine neue Studie zur Wirksamkeit von Midostaurin bei stark symptomatischen Patienten mit indolenter SM und Hautbeteiligung geplant wird.

Mit der Zulassung von Midostaurin ist der Weg für Kombinationstherapien geebnet, z.B. Cladribin und Midostaurin, insbesondere bei Patienten, die eine hohe Krankheitslast haben und eine effektive Induktionstherapie benötigen, der sich eine Erhaltungstherapie mit Midostaurin anschließen könnte. Midostaurin wird auch einen hohen Stellenwert vor, während und nach einer allogenen Stammzelltransplantation haben. Nicht zuletzt durch die ermutigenden Ergebnisse und den daraus abgeleiteten Wissenszugewinn durch die beiden Phase-II-Studien und das Compassionate Use Programm CUP gibt es erfreulicherweise weitere Substanzen in klinischer Prüfung, die die Therapie, Ansprechraten und Überleben der Patienten hoffentlich unter Umständen weiter verbessern werden.

Aktuell gibt es weitere KIT-Inhibitoren in klinischer Testung, z.B. Blu-285, erste Ergebnisse sind vielversprechend.

## **B7. Literatur**

1. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H et al.: Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol* 166:521-528, 2014. DOI: [10.1111/bjh.12916](https://doi.org/10.1111/bjh.12916)
2. DeAngelo DJ, George TI, Linder A et al.: Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial *Leukemia* Jul 24, 2017. DOI: [10.1038/leu.2017.234](https://doi.org/10.1038/leu.2017.234)
3. Georgin-Lavialle S, Lhermitte L, Dubreuil P et al.: Mast cell leukemia. *Blood* 121:1285-1295, 2013. DOI: [10.1182/blood-2012-07-442400](https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-442400)
4. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI et al.: Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* 374:2530-2541, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1513098](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513098)

5. Jawhar M, Schwaab J, Hausmann D et al.: Splenomegaly, elevated alkaline phosphatase and mutations in the SRSF2/ASXL1/RUNX1 gene panel are strong adverse prognostic markers in patients with systemic mastocytosis. *Leukemia* 30:2342-2350, 2016. DOI: [10.1038/leu.2016.190](https://doi.org/10.1038/leu.2016.190)
6. Jawhar M, Schwaab J, Naumann N et al.: Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *Blood* 130:137-145, 2017. DOI: [10.1182/blood-2017-01-764423](https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-764423)
7. Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S et al.: Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high-risk group of patients with KIT D816V(+) advanced systemic mastocytosis. *Leukemia* 30:136-143, 2016. DOI: [10.1038/leu.2015.284](https://doi.org/10.1038/leu.2015.284)
8. Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S et al.: Molecular profiling of myeloid progenitor cells in multi-mutated advanced systemic mastocytosis identifies KIT D816V as a distinct and late event. *Leukemia* 29:1115-1122, 2015. DOI: [10.1038/leu.2015.4](https://doi.org/10.1038/leu.2015.4)
9. Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doornaal JJ et al.: Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 102:4270-4276, 2003. DOI: [10.1182/blood-2003-05-1699](https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1699)
10. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH et al.: Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 84:790-794, 2009. DOI: [10.1002/ajh.21561](https://doi.org/10.1002/ajh.21561)
11. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL et al.: Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 113:5727-5736, 2009. DOI: [10.1182/blood-2009-02-205237](https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-205237)
12. Metzgeroth M, Schwaab J, Reiter A: Aktuelles zur systemischen Mastozytose. *Dtsch Med Wochenschr* 139, 1572-1575, 2014. DOI: [10.1055/s-0034-1370168](https://doi.org/10.1055/s-0034-1370168)
13. Schwaab J, Schnittger S, Sotlar K et al.: Comprehensive mutational profiling in advanced systemic mastocytosis. *Blood* 122:2460-2466, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-04-496448](https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-496448)
14. Valent P, Akin C, Sperr WR et al.: Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leuk Res* 27:635-641, 2003. PMID: [12681363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12681363/)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Mohamad Jawhar, Prof. Dr. Georgia Metzgeroth, Prof. Dr. Andreas Reiter und Dr. Juliana Schwaab (Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg, III. Medizinische Klinik Hämatologie und Onkologie, Mannheim) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttnert  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand