

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Midostaurin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.11.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Midostaurin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose, systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie oder Mastzelleukämie	patientenindividuelle Therapie ^b unter Auswahl ^c von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Avapritinib (nur für Personen nach mindestens einer systemischen Vortherapie und mit Thrombozytenzahlen $\geq 50 \times 10^9/L$), ▪ Cladribin^d und ▪ Imatinib^d (nur für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR Fusionsgen) unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird laut G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist und eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Midostaurin nicht infrage kommt. Es wird laut G-BA davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten mit systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie, sofern angezeigt, eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Therapie gegen die assoziierte hämatologische Neoplasie durchgeführt wird. Laut G-BA wird erwartet, dass den Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen auch bei Gabe einer zytoreduktiven Therapie sofern notwendig eine adäquate Therapie zur Linderung der mediatorbedingten Symptome zur Verfügung steht, welche je nach Symptomatik den Einsatz von H1- und H2-Rezeptorantagonisten, Leukotrienantagonisten, Cromoglicinsäure, Kortikosteroiden, Protonenpumpenhemmer, Omalizumab, Epinephrin, Bisphosphonaten und anderen Wirkstoffen umfassen kann.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird laut G-BA erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>d. Die folgenden in der vorliegenden Leitlinie der NCCN empfohlenen Wirkstoffe sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen: Cladribin, und Imatinib. Cladribin stellt laut G-BA evidenzbasiert eine relevante Therapieoption für Patientinnen und Patienten dar, wenn beispielsweise eine schnelle Reduktion der Krankheitslast erforderlich ist. Imatinib ist evidenzbasiert für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR Fusionsgen gemäß G-BA eine relevante Therapieoption.</p> <p>FIP1L1-PDGFR: FIP1-like1-platelet-derived growth factor receptor α; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; H1-Rezeptor: Histamin-1-Rezeptor; H2-Rezeptor: Histamin-2-Rezeptor; NCCN: National Comprehensive Cancer Network;</p>	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie 2 Wochen nach Einreichung des Dossiers durch den pU (14.11.2023) am 28.11.2023 gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie vom 21.12.2022 umfasste zusätzlich zu den in Tabelle 2 genannten Wirkstoffen auch Best Supportive Care (BSC) als geeignete

Therapieoption, die im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie zu berücksichtigen gewesen wäre.

Die Angaben des pU im Dossier beziehen sich auf die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie vom 21.12.2022. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz, da der pU für keine der genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien geeignete Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens vorlegt. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 28.11.2023.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz

Es wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Midostaurin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert. In seine Bewertung schließt der pU zum einen die zulassungsbegründenden Studien D2201 und A2213 ein, zum anderen die nicht randomisierte retrospektive vergleichende Studie Lübke 2022. Keine dieser Studien ist für die Nutzenbewertung geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

1-armige Studien D2201 und A2213

Bei den Studien D2201 und A2213 handelt es sich um 1-armige Phase-II-Studien mit Midostaurin zur Behandlung von Erwachsenen mit ASM oder MCL, jeweils mit oder ohne assoziierte hämatologische Neoplasie (AHN). In beiden Studien wurde Midostaurin wie in der Fachinformation vorgesehen in einer Dosierung von 100 mg 2-mal täglich verabreicht. Primärer Endpunkt beider Studien war die objektive Ansprechrates. Da die beiden 1-armigen Studien D2201 und A2213 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ermöglichen, sind sie nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Midostaurin geeignet.

Nicht randomisierte retrospektive vergleichende Studie Lübke 2022

In der Publikation Lübke 2022 wird eine nicht randomisierte retrospektive vergleichende Studie beschrieben, die anhand von Daten aus dem Deutschen Register für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen durchgeführt wurde. Die Patientinnen und Patienten wurden entweder mit Midostaurin oder Cladribin behandelt, jeweils entweder als einzige Behandlung oder als sequenzielle Gabe dieser beiden Wirkstoffe. Die Dosierung von Midostaurin betrug 2-mal täglich 100 mg, was den Angaben in der Fachinformation entspricht. Cladribin wurde subkutan oder intravenös mit 0,14 mg/kg/Tag jeweils an Tag 1 bis 5 eines 28-tägigen Zyklus verabreicht. Betrachtete Endpunkte waren u. a. Gesamtüberleben, leukämiefreies Überleben

und ereignisfreies Überleben. Der pU stützt seine Ableitung des Zusatznutzens auf die beiden Kohorten, die ausschließlich mit Midostaurin oder Cladribin behandelt wurden.

Die in Lübke 2022 beschriebene Registerstudie ist für die Ableitung eines Zusatznutzens von Midostaurin nicht geeignet. So wurden alle Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe ausschließlich mit Cladribin behandelt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie sieht jedoch eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Avapratinib, Cladribin und Imatinib vor. Aus den Angaben in Modul 4B und der Publikation Lübke 2022 geht nicht hervor, ob Cladribin für alle Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt. Zudem handelt es sich um einen nicht randomisierten Vergleich. In der Publikation sowie in Modul 4B ist erwähnt, dass eine Propensity-Score-Analyse durchgeführt wurde, um Unterschiede in den demografischen und krankheitsbezogenen Merkmalen zwischen Patientinnen und Patienten, die Midostaurin und Cladribin erhielten, zu berücksichtigen. Die Methodik zum eingesetzten Propensity-Score-Verfahren ist jedoch weder in Modul 4B noch in der Publikation Lübke 2022 ausreichend beschrieben.

Für den nicht randomisierten Vergleich in der Studie Lübke 2022 ist somit zusammenfassend unklar, ob eine adäquate Methodik zur Herstellung einer Strukturgleichheit verwendet wurde. Daher werden die Ergebnisse zu den in Modul 4B berichteten Endpunkten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Ungeachtet des Vorgehens des pU liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin zur Behandlung von Erwachsenen mit ASM, SM-AHN oder MCL liegen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Midostaurin.

Tabelle 3: Midostaurin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose, systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie oder Mastzelleukämie	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Avapritinib (nur für Personen nach mindestens einer systemischen Vortherapie und mit Thrombozytenzahlen $\geq 50 \times 10^9/L$), ▪ Cladribin und ▪ Imatinib (nur für Personen ohne KIT D816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Personen mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR Fusionsgen) unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. FIP1L1-PDGFR: FIP1-like1-platelet-derived growth factor receptor α ; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2017 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Midostaurin festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.