

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische  
Mastozytose (ISM))

Vom 20. Juni 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels.....</b>	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avapritinib (Ayvakyt) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung .....	10
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infragekommenden Patientengruppen.....</b>	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>11</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>11</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.....</b>	<b>13</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>16</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Avapritinib (Ayvakyt) wurde am 1. November 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 11. Dezember 2023 hat Avapritinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. Dezember 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Avapritinib mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann“ eingereicht.

Avapritinib zur Behandlung der indolenten systemischen Mastozytose (ISM) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. April 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G23-32) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Avapritinib nicht abgestellt.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avapritinib (Ayvakyt) gemäß Fachinformation**

AYVAKYT ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juni 2024):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Avapritinib wie folgt bewertet:

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Avapritinib zur Behandlung von Erwachsenen mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Studie PIONEER vor.

PIONEER ist eine laufende Phase II-Studie, die in drei Teile gegliedert ist. Im ersten Teil der Studie wurde die Dosis von Avapritinib bestimmt. Der zweite Studienteil umfasst die doppelblinde, randomisierte Studienphase in der Avapritinib gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Best-Supportive-Care (BSC), über 24 Wochen verglichen wurde. Im dritten Teil der Studie wird die Langzeitsicherheit untersucht. Die Studie wird an 42 Studienzentren in Europa und Nordamerika durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wird der zweite Studienteil herangezogen. In der doppelblinden, randomisierten Studienphase wurden insgesamt 212 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 79 Jahren mit bestätigter Diagnose einer indolenten systemischen Mastozytose, die trotz symptomatischer Therapie im Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF) einen Gesamtscore (TSS)  $\geq 28$  aufwiesen, in die Studie eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (Avapritinib: N = 141; Placebo: N = 71). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Serumtrypsinwerten ( $< 20$  ng/ml vs.  $\geq 20$  ng/ml).

---

1 Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Der pharmazeutische Unternehmer legt den Datenschnitt vom 23.06.2022 vor, welcher den vollständig abgeschlossenen zweiten Teil der Studie beinhaltet. Dieser Datenschnitt wird der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

#### Zur Analysepopulation

Der pharmazeutische Unternehmer bereitet im Dossier ausschließlich die Ergebnisse der per protocol (PP)-Analysepopulation auf. In der PP-Analysepopulation werden im Vergleich zur Intention-to-treat (ITT)-Analysepopulation alle Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die zu Baseline einen ISM-SAF TSS-Score von  $< 28$  aufwiesen. Obwohl ein TSS-Score  $\geq 28$  ein Einschlusskriterium darstellt, das zum Zeitpunkt des Screenings erfüllt war, wiesen von der ITT-Population 18 Patientinnen und Patienten (12,8 %) des Avapritinib-Arms und 4 Patientinnen und Patienten (5,6 %) des Placebo-Arms zu Baseline einen TSS-Score  $< 28$  auf. Insgesamt umfasst die PP-Population knapp 90 % der ITT-Population.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Analysen für die ITT-Population nach.

Analysen der PP-Population stellen einen Bruch mit der Randomisierung dar und sind daher per se mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial verbunden. Aus diesem Grund wird für die Nutzenbewertung die ITT-Population herangezogen, da diese im statistischen Analysenplan präspezifiziert war und alle randomisierten Patientinnen und Patienten umfasst.

#### Mortalität

Im zweiten Teil der PIONEER-Studie traten keine Todesfälle auf.

#### Morbidität

##### *Symptomatik gemessen über indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF)*

Der ISM-SAF ist ein patientenberichteter Endpunkt zur Erfassung der Symptome von Patientinnen und Patienten mit ISM. Der ISM-SAF besteht aus 11 Items, die nach Schweregrad auf einer 11-Punkte-Skala (0 - 10) bewertet werden, sowie einem Item zur Bestimmung der Durchfallhäufigkeit.

Die vom ISM-SAF erfassten Items sind Bauchschmerzen, Übelkeit, Durchfall/ Diarrhö, Flecken auf der Haut, Juckreiz, Hitzewallungen, Knochenschmerzen, Erschöpfung, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen.

Der ISM-SAF-Gesamtscore (TSS) kann Werte zwischen 0 und 110 erreichen, wobei ein höherer Wert eine stärker ausgeprägte Symptomatik bedeutet. Zusätzlich werden Domänenscores für gastrointestinale (Bauchschmerzen, Übelkeit und Durchfall/Diarrhö), kutane (Flecken auf der Haut, Juckreiz und Hitzewallungen) und neurokognitive (Schwindelgefühl, Gehirnnebel und Kopfschmerzen) Symptome gebildet und Werte zwischen 0 und 30 erreichen.

Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen zur ITT-Population herangezogen. Es liegen Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 sowie Analysen der kontinuierlichen Daten zum individuellen (schwersten) Leitsymptom und (schwersten) Leitdomäne/-symptomcluster vor.

Die Responderanalyse des ISM-SAF zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied im Hautdomänen-Symptomscore zugunsten von Avapritinib. Der ISM-SAF Gesamtscore sowie die

Domänen „gastrointestinale Symptome“ und „neurokognitives Symptomcluster“ weisen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

In der Analyse des individuell bestimmten Leitsymptoms und der Leitdomäne werden vom pharmazeutischen Unternehmer Mittelwertdifferenzen sowie Hedges' g vorgelegt. Sowohl das Leitsymptom als auch die Leitdomäne zeigen eine signifikante Verbesserung der Mittelwertdifferenz im Avapritinib-Arm. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) der Leitdomäne liegt außerhalb der Irrelevanzschwelle (-0,2 bis 0,2), sodass der Effekt als klinisch relevant eingestuft wird. Für das Leitsymptom trifft dies nicht zu, damit lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der beobachtete Effekt für das Leitsymptom klinisch relevant ist.

#### Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS)/ Patient Global Impression of Change (PGIC)

Der PGIS wird in der PIONEER-Studie zusätzlich zum ISM-SAF zur Erfassung der Symptomatik eingesetzt. Der PGIS besteht aus einer Frage, mit der die Patientinnen und Patienten den Schweregrad ihrer Symptome auf einer 5-stufigen Skala („keine Symptome“, „minimal“, „moderat“, „stark“ und „sehr stark“) bewerten sollen.

Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Responderanalysen zur ITT-Population herangezogen.

Für den PGIS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Avapritinib.

Der PGIC wird zur Erfassung der Veränderung des Gesundheitszustandes eingesetzt. Der in der PIONEER-Studie verwendete PGIC entspricht nicht der herkömmlichen Version des Instruments. Der in der Studie verwendete PGIC bestand aus zwei Single-Item-Skalen.

Das erste Item war eine 7-Punkte-Skala zur Beurteilung der allgemeinen Verbesserung. Aufgrund der Ähnlichkeit der Antwortmöglichkeiten und der Tatsache, dass eine Antwortmöglichkeit sowohl keine Veränderung als auch eine Verschlechterung umfasste und somit nicht klar ist, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung eingetreten ist, wird das erste Item des PGIC für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Das zweite Item des verwendeten PGIC umfasste den Grad der Veränderung seit Behandlungsbeginn, der anhand einer visuellen Analogskala bestimmt wurde. Auf der 11-Punkte-Skala entsprach 0 einer deutlichen Verbesserung, 5 keiner Veränderung und 10 einer deutlichen Verschlechterung.

Das zweite Item wird aufgrund der besseren Unterscheidbarkeit zwischen einer Verbesserung oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes gegenüber dem ersten Item bevorzugt und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für den PGIC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

#### Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions)

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie PIONEER mit Hilfe der EQ-5D VAS. Mittels der EQ-5D VAS schätzten die Studienteilnehmenden ihren Gesundheitszustand

auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) selbst ein.

Für die Nutzenbewertung werden die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Responderanalysen der ITT-Population herangezogen. Diese beziehen sich auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24.

Die Responderanalyse des EQ-5D VAS zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Avapritinib.

#### *Fazit zur Endpunktkategorie Morbidität*

Aus der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu Symptomatik und Gesundheitszustand lässt sich insgesamt ein Vorteil für Avapritinib ableiten.

Die Responderanalyse im Endpunkt ISM-SAF weist einen Vorteil hinsichtlich der Hautsymptomatik auf. Die Responderanalyse zeigt jedoch keine Verbesserungen in den weiteren Domänen oder des Gesamtscores.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde seitens der Kliniker und der Patientenvertretung dargelegt, dass das Krankheitsbild der indolenten systemischen Mastozytose sehr heterogen ist. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten ist von einem Hautbefall betroffen, der sich jedoch nur bei einem Teil der ISM-Patientinnen und -Patienten in schwerer Ausprägung manifestiert. Daneben sind weitere Symptome im gastrointestinalen und neurokognitiven Bereich für die Patientinnen und Patienten von großer Bedeutung und führen zu einer erheblichen Beeinträchtigung.

Die patientenindividuelle Verbesserung der Symptomatik wird durch die Auswertung des individuellen Leitsymptoms und der Leitdomäne des ISM-SAF erfasst. Allerdings weist nur die Leitdomäne eine Effektstärke von klinischer Relevanz auf.

Als weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität wurden der PGIS und die EQ-5D VAS erhoben, für beide Endpunkte wird ein signifikanter Vorteil für Avapritinib abgeleitet.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der PIONEER-Studie wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem Short-Form 12 Health Survey Version 2 (SF-12) und dem Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL) erhoben.

#### Short Form-12 Health Survey Version 2 (SF-12)

Der SF-12 ist eine verkürzte Version des SF-36 und umfasst die 8 Domänen des SF-36, wobei die Anzahl der Items pro Domäne reduziert wurde. Für den SF-12 können analog zum SF-36 zwei Summenscores gebildet werden, die Mental Component Summary (MCS) und die Physical Component Summary (PCS). In der Studie wurde die überarbeitete Version 2 des SF-12 verwendet.

Für die Nutzenbewertung werden die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Responderanalysen zur ITT-Population herangezogen. Diese beziehen sich auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 9,1$  Punkten in der PCS bzw. einer Verbesserung um  $\geq 8,5$  Punkten in der MCS zu Woche 24.

Die Responderanalyse des SF-12 zeigt für die PCS einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Avapritinib. Für die MCS zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

### *Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL)*

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde zusätzlich der krankheitsspezifische Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL) eingesetzt. Der Fragebogen umfasst 27 Items aus den Domänen Symptome, soziales Leben / Funktionsfähigkeit, Emotionen sowie Haut. Die Patientinnen und Patienten beantworten die Items bezogen auf die letzten 2 Wochen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala.

Der Gesamt- und Domänenscore ergibt sich durch Addition und anschließende lineare Transformation auf einer Skala von 0 bis 100. Ein höherer Score spiegelt eine höhere Beeinträchtigung der Lebensqualität wider.

Für die Nutzenbewertung werden die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen der kontinuierlichen Daten mit Hedges' g für die ITT-Population herangezogen.

Für Avapritinib zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Mittelwertsdifferenzen des Gesamt- sowie der Domänenscores. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch innerhalb der Irrelevanzschwelle (-0,2 bis 0,2), sodass nicht mit hinreichender Sicherheit ableitet werden kann, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

### *Fazit zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse des SF-12 und des MC-QoL vor. In der Physical Component Summary des Endpunkts SF-12 zeigt sich ein Vorteil für Avapritinib. Für die vorliegenden Unterschiede im MC-QoL lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende UE (SUE), Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Für SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

#### *Spezifische UE*

Auf SOC- und PT-Ebene liegen keine geeigneten Analysen inkl. Effektschätzer zu den SUE und schweren UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  vor.

Bezogen auf die UE von besonderem Interesse zeigt sich ein signifikanter Nachteil für das Auftreten von Ödemen im Avapritinib-Arm. Schwere Ödeme (CTCAE Grad 3 oder höher) traten jedoch nicht auf.



## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib liegen für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen Ergebnisse aus dem doppelblinden, randomisierten Vergleich mit Best-Supportive-Care aus der PIONEER-Studie vor.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens trat in keinem der beiden Studienarme ein Todesfall auf. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik (ISM-SAF, PGIS) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vor.

Die Ergebnisse der Responderanalyse des ISM-SAF zeigen einen relevanten Vorteil für die Behandlung mit Avapritinib hinsichtlich der Symptomatik der Haut. Hinsichtlich weiterer relevanter Symptome im gastrointestinalen und neurokognitiven Bereich zeigt sich hingegen kein Unterschied. In der Analyse der individuellen Leitdomäne zeigt Avapritinib einen klinisch relevanten Vorteil.

Ein Vorteil für die Behandlung mit Avapritinib zeigt sich auch in den Endpunkten PGIS und EQ-5D VAS.

Die Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität werden insgesamt als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse des SF-12 und des MC-QoL vor. In der Physical Component Summary des Endpunkts SF-12 zeigt sich ein Vorteil für Avapritinib. Für die vorliegenden Unterschiede im MC-QoL lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen die Ergebnisse keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau zeigt sich für die Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu Best-Supportive-Care eine relevante Verbesserung in Bezug auf die Hautsymptomatik, jedoch nicht für weitere bedeutsame Symptome. Daher werden diese Ergebnisse insgesamt als eine relevante Verbesserung in der Symptomatik bewertet, die in der Gesamtbewertung einen geringen, jedoch keinen beträchtlichen Zusatznutzen begründen. Diese Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens wird zudem durch die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gestützt. Somit stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib zur Behandlung von Erwachsenen mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, als gering ein.

## Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung basiert auf dem randomisierten, kontrollierten zweiten Teil der PIONEER-Studie.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für den primären Endpunkt ISM-SAF wird als niedrig bewertet.

Insgesamt wird die Aussagekraft in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Avapritinib. Ayyakyt wurde als Orphan-Drug unter besonderen Bedingungen zur Behandlung von Erwachsenen mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, zugelassen.

Der Nutzenbewertung von Avapritinib wird der abgeschlossene, doppelblinde, randomisierte zweite Teil der Studie PIONEER zugrunde gelegt, in welchem Avapritinib gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit BSC, über 24 Wochen verglichen wurde.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist in keinem der beiden Studienarme ein Todesfall aufgetreten. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik (ISM-SAF, PGIS) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vor.

Die Ergebnisse der Responderanalyse des ISM-SAF zeigen einen relevanten Vorteil für die Behandlung mit Avapritinib hinsichtlich der Symptomatik der Haut. Hinsichtlich weiterer relevanter Symptome im gastrointestinalen und neurokognitiven Bereich zeigt sich hingegen kein Unterschied. In der Analyse der individuellen Leitdomäne zeigt sich für Avapritinib ein klinisch relevanter Vorteil.

Ein Vorteil für die Behandlung mit Avapritinib zeigt sich auch in den Endpunkten PGIS und EQ-5D VAS.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse des SF-12 und des MC-QoL vor. In der Physical Component Summary des Endpunkts SF-12 zeigt sich ein Vorteil für Avapritinib. Für die vorliegenden Unterschiede im MC-QoL lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen die Ergebnisse keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib basierend auf den Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gering ein.

Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

### **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Diese Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet.

Der pharmazeutische Unternehmer ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten anhand eines 8-schrittigen Verfahrens.

Die Unsicherheiten der Patientenzahlen ergeben sich aus dem verwendeten Diagnosecode, der nicht ausschließlich die indolente systemische Mastozytose umfasst, sowie daraus, dass der pharmazeutische Unternehmer bei der Hochrechnung auf die Gesamtpopulation der GKV

nicht die Spanne, sondern den Mittelwert zugrunde legt und damit die gegebene Unsicherheit nicht berücksichtigt.

Eine weitere Unsicherheit resultiert aus den verwendeten Anteilswerten zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten in der Indikation indolente systemische Mastozytose, die durch eine symptomatische Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden können. Der pharmazeutische Unternehmer gibt für diesen Anteil eine Spanne von 25 % bis 35 % an. Diese angegebene Spanne basiert auf Expertenmeinungen ohne weitere Angaben zu deren Erhebung.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ayvakyt (Wirkstoff: Avapritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. April 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avapritinib soll nur durch in der Therapie mit indolenter systemischer Mastozytose erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

#### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Avapritinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avapritinib	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avapritinib 25 mg	30 FTA	16 868,70 €	2,00 €	962,78 €	15 903,92 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2024

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme

ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um

Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

#### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen

ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die - patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

## Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Avapritinib (AYVAKYT); AYVAKYT® 25 mg/ -50 mg/ -100 mg/ -200 mg/- 300 mg Filmtabletten; Stand: April 2024

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 20. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Avapritinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. April 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2024.



Die mündliche Anhörung fand am 6. Mai 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 28. Mai 2024 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	30. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15.05.2024; 05.06.2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken